Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Stephan B. Felix)

der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema: Assoziation zwischen Veränderungen der Endothelfunktion und kardiopulmonaler Belastbarkeit - Ergebnisse von gesunden Probanden aus der Study of Health in Pomerania (SHIP)

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst Moritz Arndt Universität

Greifswald

2017

Vorgelegt von:
Philipp Königsmann
geboren am:
19.06.1988
in: Dresden

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Max P. Baur

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Marcus Dörr

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Martin Halle

Ort, Raum: Universitätsklinik Greifswald, Raum 6.0.8 (O-0.88)

Tag der Disputation: 15.05.2018

Inhaltsverzeichnis

Einleitung 1

Grundlagen der kardiopulmonalen Belastbarkeit 1

Grundlagen und Definitionen 1

Die aerobe Energiegewinnung 3

Die anaerobe Energiegewinnung 3

Regulation der Atmung 4

Die Regulation der Herzleistung 5

Regulation der Durchblutung 6

Weitere Einflussfaktoren 9

Fragestellung 10

Methodik 12

Studienpopulation 12

Study of Health in Pomerania 12

Allgemeine Datenerhebung in SHIP 13

Einschlusskriterien 14

Ausschlusskriterien 16

Spiroergometrische Belastungstestung 16

Allgemeines 16

Die Untersuchung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit in SHIP 19

Die Fluss-vermittelte Vasodilatation 21

Allgemeines 21

Die Untersuchung der Fluss-vermittelte Vasodilatation in SHIP 22

Statistik 23

Ergebnisse 25

Ergebnisse für die Gesamtpopulation 25

Ergebnisse nach Geschlecht 29

Ergebnisse nach Rauchstatus 31

Diskussion 38

Interpretation der Ergebnisse 38

Diskussion weiterer Einflussfaktoren 43

Stärken und Schwächen 45

Zusammenfassung 46

Abstract 47

Anhang 49
Abkürzungsverzeichnis 52
Tabellenverzeichnis 53
Abbildungsverzeichnis 54
Literatur 55
Danksagungen 61
Lebenslauf ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
Eidesstattliche Erklärung ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Einleitung

Grundlagen der kardiopulmonalen Belastbarkeit

Grundlagen und Definitionen

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen der Gefäßregulation und der kardiopulmonalen Belastbarkeit. Die körperliche Leistungsfähigkeit ist eine Größe, die von vielen verschiedenen Faktoren abhängt. So spielen z.B. Atmung, Gasaustausch sowie Herzleistung und Gefäßregulation eine wichtige Rolle. Die folgenden Abschnitte werden einen Überblick liefern, was alles notwendig ist, um körperliche Belastungen absolvieren zu können. Zunächst sollen einige Definitionen zur kardiopulmonalen Belastbarkeit gegeben werden, die in dieser Arbeit häufig verwendet werden.

Parameter	Definition
Kraft	Größe, die auf eine ruhende Masse oder eine Masse in Bewegung wirkt
Arbeit	Kraft x Weg (Newton). Man unterscheidet bei muskulärer Arbeit dynamische (konzentrisch oder exzentrisch) und statische (isometrische) Arbeit
Leistung (physikalisch)	Arbeit/Zeiteinheit (Watt) oder Kraft x Weg/Zeiteinheit oder Kraft x Geschwindigkeit
Leistung (biologisch)	Reaktion physiologischer Größen (z.B. Atmung, Herzschlag) auf eine bestimmte Belastung
Leistungsfähigkeit	Maximal erreichbare Leistung auf eine Belastung
Belastbarkeit	Die höchste Leistung, die erreicht werden kann, ohne dass pathologische Symptome oder Befunde auftreten
Belastung	Äußere Einwirkungen, die zu einer Reaktion im Organismus führen
Beanspruchung	Reaktion des Organismus auf die Belastung

Tabelle 1: Definitionen für kardiopulmonale Belastbarkeit, modifiziert nach Löllgen [50]

Chemisch gesehen laufen unzählige Reaktionen ab, damit ein Muskel mechanische Arbeit verrichten kann. Ein grundsätzliches Prinzip dabei ist es, Sauerstoff (O_2) in die arbeitende Muskulatur zu transportieren. Sauerstoff wird hier als „Brennstoff“ benötigt, um in den

Mitochondrien aus chemischer Energie (z.B. Glukose) durch Oxidation über die Zwischensubstanz Adenosintriphosphat (ATP) mechanische Energie für die Kontraktion zu gewinnen [68; S. 4-9].

Bei der Atmung gelangt zunächst der Sauerstoff über die Atemwege in die Lungen. Dieser Prozess geschieht aktiv durch muskulär erzeugten Unterdruck in den Lungen und wird auch als Ventilation (V_E) bezeichnet. Die Ventilation ist das Produkt aus dem Atemzugvolumen (AZV) und der Atemfrequenz (A_f).

$$V_E = AZV * A_f$$

Ist der Sauerstoff in der Lunge, muss er über die Blut-Gas-Schranke der Alveolen in die im Blut befindlichen Erythrozyten diffundieren. Dort wird er nicht-kovalent an das Protein Hämoglobin gebunden.

Hier ergeben sich bereits erste Limitationen, z.B. wenn die Sauerstoffaufnahme durch Erkrankungen wie beim Asthma oder der COPD herabgesetzt ist. Auch der Gasaustausch kann durch Lungenerkrankungen wie Pneumonien oder Lungenemphyseme vermindert sein.

Der weitere Sauerstofftransport in den Blutgefäßen zur Körperperipherie geht aktiv vonstatten. Diese Arbeit übernimmt das Herz, welches durch Pumptätigkeit die Blutsäule zirkulieren lässt. In der Körperperipherie, wo der Sauerstoff benötigt wird, kann er durch die hier herrschenden anaeroben Bedingungen leicht wieder vom Hämoglobin abgegeben werden und in die Zielzellen diffundieren. Hier findet nun die Zellatmung statt. Diese dient der Produktion von ATP, welches vom Körper als Energiequelle genutzt wird. In Ruhe sind die Sauerstoff-Aufnahme (VO_2) und Kohlenstoffdioxid-Abgabe (VCO_2) gleich dem O_2-Bedarf bzw. der CO_2-Produktion im Gewebe.

Der Organismus braucht also eine ausreichende Sauerstoffversorgung, um Arbeit zu verrichten. Ist das Verhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Angebot ausgeglichen, befindet sich der Körper in einer aeroben Stoffwechsellage und kann auch über längere Zeit Leistung bringen. Ist die Anstrengung sehr groß, kann er zusätzlich über kurze Zeiträume Energie ohne Sauerstoff gewinnen. Er gerät dann in die anaerobe Stoffwechsellage, welche deutlich ineffizienter ist und nur kurz aufrecht erhalten werden kann [41; S. 272-314].

Die aerobe Energiegewinnung

Der Sauerstoff in den Muskelzellen ist als Oxidationsmittel nötig, um Elektronen aus der Atmungskette aufzunehmen und mit Protonen (H^+) aus der Matrix der Mitochondrien zu Wasser (H_2O) zu reagieren. Diese Elektronen kommen aus energiereichen Nahrungsabbauprodukten, wie $NADH+H^+$ oder $FADH_2$, welche im Rahmen der Glykolyse und Zitratzyklus sowie der β-Oxidation gewonnen werden.

Durch schrittweise Oxidation der Elektronen in den Membranenproteinen der Atmungskette und letztlich mit O_2, kann ein Protonengradient im Intermembranraum der Mitochondrien aufgebaut werden. Dieser dient wiederum dem Antrieb einer Protonenpumpe, der ATP Synthase.

Diese kann aus verbrauchtem, energieärmerem Adenosindiphosphat (ADP) wieder energiereicheres Adenosintriphosphat (ATP) herstellen. Benötigt wird es unter anderem für die Muskelkontraktion, also den Querbrückenschlag zwischen den Proteinen Aktin und Myosin.

Bei der aeroben Energiegewinnung entsteht in verschiedenen Schritten aber auch Kohlenstoffdioxid (CO_2). Dieses würde bei zu hoher Konzentration den pH-Wert des Blutes senken und muss daher effizient wieder aus dem Körper abtransportiert werden. Die körperliche Belastbarkeit hängt also stark davon ab, möglichst schnell und viel Sauerstoff für die Muskeltätigkeit bereitzustellen und das entstehende CO_2 wieder abzugeben. Dabei kann der O_2-Bedarf auf das bis zu 10-fache ansteigen [41; S. 117-118, S. 257-314].

Die anaerobe Energiegewinnung

Wenn die aerobe Energiebereitstellung nicht in ausreichendem Maß gewährleistet werden kann, z.B. durch eine Obstruktion der Atemwege oder bei sehr hoher Belastung, stellt der Körper zusätzlich auf die anaerobe Glykolyse um. Es kommt zu einem Aufstau von $NADH+H^+$ in den Mitochondrien, welches nicht schnell genug oxidiert werden kann. Dadurch kann der Zitratzyklus nicht weiter ablaufen. Pyruvat kann nicht weiter verwendet werden und wird über einen Nebenweg in Lactat umgewandelt. Dabei entsteht durch die Laktat-Dehydrogenase reoxidiertes NAD^+, welches für den weiteren Ablauf der Glykolyse (Glycerinaldehyd-3-Phospaht-Dehydrogenase) notwendig ist. Das Laktat gelangt über den Cori-Zyklus wieder zur Leber und kann dort für den Organismus wieder in Glucose umgewandelt werden [68; S. 74-93]. Bei hoher Belastung entsteht jedoch zu viel Laktat in den Skelettmuskelzellen und es kommt zu einem Abfall des intrazellulären pH-Werts. Das Laktat wird über spezielle Transporter an die Umgebung und das Blut abgegeben. Hier erfolgt die Pufferung, um die pH-Homöostase zu erhalten, nach folgender Gleichung:

$$2HLaktat + HCO3^- + NPB^- \rightarrow 2Laktat^- + CO_2 + H_2O + NPB$$

Wobei HLaktat die zu puffernde Milchsäure ist und NPB^- die Nichtbicarbonat-Pufferbasen ($H_2PO_4^-$ und Proteinpuffer). Der pH Wert kann bis zu einer Laktatkonzentration von etwa 4 mmol/l Blut konstant gehalten werden [10]. Das zusätzlich entstehende CO_2 wird durch verstärkte Ventilation aus dem Körper entfernt [41, S. 315-327].

Limitierende Faktoren sind dabei also einerseits die Atmung und der Gasaustausch, andererseits der Transport von O_2/CO_2 im Blut.

Regulation der Atmung

Bei körperlicher Belastung steigt die Ventilation. Von etwa 7,5 l/min kann sie bis auf 120 l/min steigen. Dabei nehmen Sauerstoffaufnahme (VO_2) und Kohlenstoffdioxid-Abgabe (VCO_2) aufgrund der Sympathikus bedingt gesteigerten Herzleistung zu. Dies geschieht vor allem durch Erhöhung des Atemzugvolumens. Parallel steigen der Sauerstoffbedarf und die CO_2-Produktion im Gewebe. Durch den Transport der Gase im Blut ergeben sich jedoch zeitliche Verzögerungen, die eine weitere VO_2 und VCO_2 Steigerung spirometrisch erst nach einigen Sekunden registrieren lässt. Da Kohlenstoffdioxid zusätzlich zum verzögerten Transport auch besser löslich ist als Sauerstoff, steigt die CO_2-Ventilation im Vergleich zur O_2-Ventilation langsamer an. Die Respiratory Exchange Ratio (RER = VCO_2/VO_2) fällt anfangs also leicht ab. Erst nach ca. drei Minuten ist die Sauerstoffaufnahme in der Lunge an den peripheren Sauerstoffbedarf angeglichen. Die Kohlendioxidabgabe über die Lunge entspricht erst nach ca. 4 Minuten der Kohlendioxidproduktion im Gewebe. Der Körper befindet sich jetzt in einem Gleichgewicht. In dieser Phase ist auch das Atemäquivalent für O2 (EQO_2 = VE/VO_2) am geringsten. Das bedeutet, dass die Atmung hier am effektivesten ist [10]. In diesem Gleichgewicht entspricht das RER auch dem Respiratorischen Quotienten. Wird die Belastung nun beendet, so gehen CO_2-Produktion und O_2-Verbrauch wieder auf Normalwerte zurück. Aufgrund der besseren CO_2-Löslichkeit im Gewebe kehrt die pulmonale Sauerstoffaufnahme im Gegensatz zur CO_2-Abgabe schneller auf Ausgangsniveau zurück. Die RER steigt daher nun wieder etwas an.

Wird die Belastung jedoch weiter fortgesetzt, so kommt es zu einer linearen Steigerung der Sauerstoff- und Kohlendioxidventilation. Dies ist dem ebenfalls weiter steigenden Sauerstoffbedarf bzw. der erhöhten CO_2-Produktion zuzuschreiben. Wird die Kapazität der Sauerstoffversorgung überschritten, so kommt es zusätzlich zur anaeroben Glykolyse. Da bei der Laktatpufferung als Säureäquivalent CO_2 anfällt, steigt nun die pulmonale CO_2-Abgabe und

damit auch das Atemminutenvolumen (AMV) im Verhältnis zur O_2-Aufnahme schneller an. Es kommt zum Erreichen der ventilatorischen anaeroben Schwelle (VAT). Dieser Schwellenbereich endet an dem Punkt, an dem die RER größer als 1 wird [53, 57, 84].

Wird die körperliche Belastung über die VAT hinaus gesteigert, so kann der arterielle pH-Wert bei steigendem Laktatspiegel bis zu einem Punkt, an dem ca. 80% der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_2max) erreicht sind, noch konstant gehalten werden. Auch die Atemäquivalente für CO_2 und O_2 steigen nun wieder an [10]. Eine weitere Belastungserhöhung ist nur für ganz kurze Zeit möglich und abhängig von der Motivation. Die Ventilation steigt weiter an, während die Laktatazidose jedoch nicht mehr kompensiert werden kann. Es kommt zu einem pH-Wert Abfall im Blut. Schließlich wird die maximale Sauerstoffaufnahme bei einem arteriellen pH-Wert von ca. 7,25 erreicht und es kommt zum Abbruch der Belastung [84].

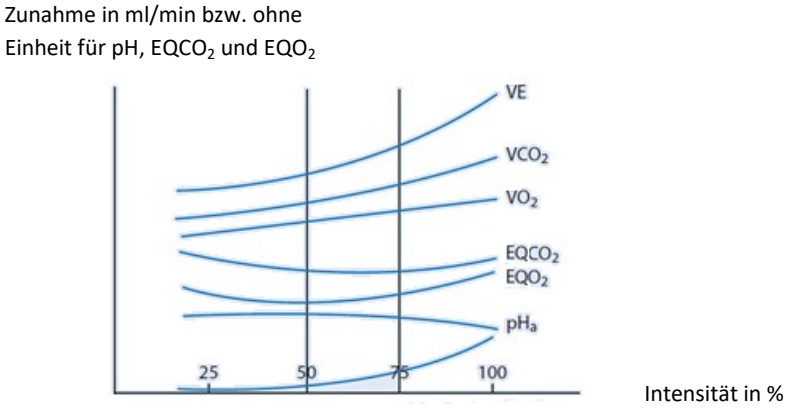

Abbildung 1: Verhalten von Atemparametern bei Belastung, modifiziert nach [50]

Die Regulation der Herzleistung

Als weitere wichtige Größe ist die Herzleistung (das Herzzeitvolumen) zu nennen. Das Herz als Muskel mobilisiert die Blutsäule in den Gefäßen und sorgt für den ständigen Weitertransport von O_2 und Energieträgern. Das Herzzeitvolumen (HZV) ist das Produkt aus dem Schlagvolumen (SV) und der Herzfrequenz (f):

$$\mathrm{HZV} = \mathrm{SV} * \mathrm{f}$$

Beide Parameter erhöhen sich durch Hemmung des Parasympathikus bzw. Aktivierung des Sympathikus bei körperlicher Belastung. Dabei bindet der Neurotransmitter Noradrenalin an β1-Rezeptoren des Herzens. Durch Aktivierung des Membranproteins Adenylatzyklase kommt es zu einer Erhöhung der intrazellulären Konzentration von zyklischem

Adenosinmonophosphat (cAMP). Dies vermittelt eine Reihe von Effekten, z.B. wird die Öffnungswahrscheinlichkeit von Ionenkanälen beeinflusst. In der Folge hat der sympathische Einfluss mittels Noradrenalin also positiv chronotrope (Herzfrequenz), inotrope (Kontraktionskraft), bathmotrope (Überleitungsgeschwindigkeit) Wirkung. Dadurch steigt das Herzzeitvolumen etwa linear mit der O_2- Aufnahme so von etwa 5 l/min in Ruhe auf etwa 20-25 l/min. Dies liegt zum einen an der Steigerung der Herzfrequenz. Sie steigt zunächst etwa linear mit der Leistung bis auf maximal etwa 200 Schläge pro Minute an. Zum anderen steigt auch das Schlagvolumen an, bei Untrainierten auf bis zu 120 ml [40]. Durch die Sympathikus-bedingte Erhöhung des peripheren Wiederstands, steigt auch der systolische Blutdruck auf Werte bis über 200 mmHg an, während der diastolische sogar geringfügig abnimmt. Dies liegt vor allem an der später beschrieben Dilatation der Muskelgefäße.

Hier trägt nun der der Frank Starling Mechanismus zur Regulation der Herzleistung bei, indem er das Schlagvolumen an den peripheren Druck (Nachlast) und das Volumenangebot (Vorlast) anpasst [32]. Erhöhtes Volumen (Vorlast) im Ventrikel führt zu einer stärkeren Dehnung und damit zu vermehrtem Calcium-Einstrom. Folglich steigt die Kontraktilität. Eine erhöhte Nachlast führt zunächst dazu, dass weniger Volumen ausgeworfen werden kann. Es bleibt dadurch aber auch ein erhöhtes Restvolumen im Ventrikel. Im nächsten Zyklus kommt es daher wieder zu einer Volumenbelastung (Vorlasterhöhung) und die Inotropie steigt.

Diese Mechanismen sorgen dafür, dass mehr Sauerstoff und Glucose transportiert werden können und für die Muskeltätigkeit zur Verfügung stehen. Limitationen ergeben sich hier vor allem durch Erkrankungen des Herzens, wie z.B. der Herzinsuffizienz.

Regulation der Durchblutung

Weiterhin muss sichergestellt sein, dass auch genug Sauerstoff und Glukose an den verbrauchenden Organen (den Muskeln in diesem Fall) ankommt. Da dieser Aspekt in der Arbeit wichtig ist, wird hier etwas detaillierter auf die verschiedenen Mechanismen eingegangen.

Da das Blutvolumen begrenzt ist und nicht alle Organe gleichzeitig maximal mit Blut versorgt werden können, ist eine effektive Verteilung vonnöten. Gerade die den meisten Organen vorgeschalteten Arteriolen sind hierbei wichtig. Nach dem Hagen-Poiseuilleschem Gesetz ist die Volumenstromstärke proportional zum Radius in der vierten Potenz. Dies bedeutet, dass bereits kleine Veränderungen des Gefäßradius einen großen Effekt auf den Blutdurchfluss haben [41, S. 174-215].

Hagen-Poiseuillesches Gesetz:

$$V = \frac{\pi\, r^4 \Delta p}{8\ \eta\ l}$$

Wobei V der Volumenstrom (in m^3/s), r der Radius (in m), Δp die Druckdifferenz (in Pa), η die Viskosität (in Pa*s) und l die Rohrlänge (in m) gilt. Dieses Gesetzt gilt für starre Rohre, annäherungsweise aber auch für Blutgefäße [18].

Doch wie gelingt es dem Körper das Blutvolumen, z.B. vom Gastrointestinaltrakt, in die für die Erbringung einer physischen Leistung wichtigen Muskeln zu transportieren? Hier spielen wieder das vegetative Nervensystem und die Hormone eine wichtige Rolle. Vor allem der Sympathikus hat mit seinem Neurotransmitter Noradrenalin Einfluss auf den Gefäßtonus. Er wirkt vasokonstriktiv auf die kleineren Arterien, aber auch auf andere Gefäße und führt somit zu einer Durchblutungsabnahme. Eine parasympathische Gefäßinnervation gibt es kaum, nur in den Schweiß-, Speicheldrüsen und Genitalorganen. Hier kommt es bei Ausschüttung von Acetylcholin zu einer Vasodilatation. Diese nervale Steuerung ist hauptsächlich in der Haut, der Muskulatur, den Nieren und im Gastrointestinaltrakt von Bedeutung. Alle anderen Organe sind relativ stabil durchblutet.

Bei Aktivierung des Sympathikus kommt es außerdem zur Ausschüttung von Hormonen, die den Gefäßtonus beeinflussen. Hauptsächlich Adrenalin wird aus dem Nebenniernmark ins Blut abgegeben. Der Effekt auf die Gefäße ist abhängig von den jeweiligen Rezeptoren. In der Niere kommt es $\alpha 1$-Rezeptor vermittelt zur Vasokonstriktion, in den Koronargefäßen kommt es β2-Vermittelt zur Vasodillatation. Im Darm und in der Muskulatur finden sich sowohl α1- als auch β2-Rezeptoren. Die Effekte sind also variabel.

Eine hohe Bedeutung kommt hier den lokalchemischen Effekten zu. Dabei zu nennen sind Substanzen wie Adenosin (auch AMP und ADP), Kalium-Ionen und H^+, die einen vasodilatatorischen Effekt haben. Sie sind meist Spiegel einer energiearmen Stoffwechsellage. Auch die Gaspartialdrücke von O_2 und CO_2beeinflussen die Durchblutung. Ist der Sauerstoffpartialdruck niedrig, kommt es zu einer Steigerung der Durchblutung. Einen hohen Einfluss haben auch die endothelialen Mediatoren. Diese werden direkt vom Gefäßendothel Produziert.

Das Gefäßendothel ist eine einzelne Zellschicht, die sämtliche Gefäße von innen auskleidet. Es besteht aus Plattenepithel, das auf einer Basalmembran sitzt. Je nach Organ ist es unterschiedlich durchlässig für Moleküle. Luminal sitzt eine Zuckerschicht (Glykokalix) auf, die auch für die Filtration und Adhäsion von Blutzellen wichtig ist. Das Endothel dient allerdings nicht nur zur Regulation des Stoff- und Gasaustausches, sondern hat mannigfaltige andere

Funktionen. So spielt ein intaktes Endothel eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung und Entzündungsprozessen (Leukozytentransmigration). Außerdem ist es an der Regulation des Blutdrucks beteiligt. Hier werden Substanzen wie Prostacyclin und Van Willebrand Faktor (beides zur Regulation der Thrombozytenaggregation) produziert. Über myoendotheliale Kontakte (Gap-junctions) sind die Epithelzellen mit den glatten Muskelzellen der Media-Schicht des Gefäßes verbunden. Auf diesem Weg kann das Lumen verändert werden.

Zu den endothelialen Faktoren, die die Lumenweite regulieren, gehören Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO) (vergrößert das Lumen) und Endothelin (verengt das Lumen) [51; S. 242-255].

Auf Stickstoffmonoxid soll wegen seiner großen Bedeutung bei der Methodik dieser Arbeit noch näher eingegangen werden. Stickstoffmonoxid, das früher auch als „endotheliumderivedrelaxingfactor“ (ERDF) bezeichnet wurde, wird durch die endotheliale NO-Synthase (eNOS) aus der Aminosäure L-Arginin produziert.

Dazu ist Energie in Form von Nicotinamid-Adenindinucleotid-Phosphat ($NADPH+H^+$) und O_2 notwendig. Es entsteht Citrullin und NO. Die eNOS wird kurzzeitig aktiv durch Bildung von Calcium-Calmodulin-Komplexen durch Einstrom von Calcium Ionen (Ca^{2+}). Zu einem Ca^{2+} Einstrom kommt es durch Öffnung von Ionenkanälen bei verstärkter Wandschubspannung, z.B. durch Scherkräfte bei erhöhtem Blutdruck [54]. Mittel und längerfristige Änderungen (Minuten bis Stunden) können über Phosphorylierung oder über vermehrte Transkription der eNOS erklärt werden [20].

Bei NO handelt es sich um ein kurzlebiges Radikal, das innerhalb von Sekunden mit Wasser und Sauerstoff oxidiert wird. Dabei entstehen Nitrit und Nitrat, welche über die Niere ausgeschieden werden.

Seine Wirkung entfaltet NO durch Diffusion in die benachbarten glatten Muskelzellen. Dort bindet es an intrazelluläre Guanylatzyklasen. Dadurch kommt es zur Bildung von cGMP, einem Second-Messenger. Dies führt zur Aktivierung von Proteinkinasen (PKA und PKG). Die PKA hemmt die Myosinleichte Ketten Kinase (MLCK), während die PKG die Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase aktiviert. Beides führt im Endeffekt zu einer verminderten Phosphorylierung der regulatorischen leichten Ketten des Myosins, wodurch eine Tonusabnahme der glatten Muskulatur zu verzeichnen ist. Dadurch kommt es zu einer Steigerung des Blutdurchflusses im Gefäß [41, S. 179, 49, 78].

Zusammen haben die lokalchemischen Mediatoren einen größeren Einfluss als neuronale oder Hormonelle Faktoren. Deshalb kommt es trotz sympathischer Vasokonstriktion zu einer Steigerung der Muskeldurchblutung um bis zu zwanzigfache [41; S. 204-209].

Weitere Einflussfaktoren

Neben den bereits beschriebenen Mechanismen muss außerdem sichergestellt werden, dass der Körper ausreichend Energie für die aerobe Glykolyse zur Verfügung stellt. Diese muss schnell genug mobilisiert werden oder in den Zielorganen ankommen. Hierbei ist das im Muskel gespeicherte Glykogen zu nennen. Auch das in der Leber gespeicherte Glykogen kann innerhalb von Minuten mobilisiert werden und als Glukose ins Blut abgegeben werden. Für länger andauernde Leistungen können auch Proteinspeicher und Fettspeicher für die Energiegewinnung herangezogen werden [49].

Weitere Einflussgrößen sind das Blutvolumen sowie der Erythrozyten- bzw. Hämoglobingehalt. Außerdem führt gesteigerte Belastung zu erhöhter Sauerstoffextraktion, d.h. es diffundiert bei gleichem Angebot mehr Sauerstoff in die arbeitende Muskulatur. Dies zeigt sich an einer Zunahme der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz. Zudem kommt es bei erhöhter Muskeltätigkeit zu vermehrter Wärmeproduktion, die wieder an die Umgebung abgegeben werden muss. Hierzu wird die Durchblutung der Haut deutlich gesteigert. Es kommt zur Schweißabsonderung. Dies belastet als funktioneller Links-Rechts-Shunt jedoch das Herz zusätzlich und limitiert die Leistungsfähigkeit. Ansonsten ist ein funktionierendes muskuloskelettales- und Neuromuskuläres System notwendig für körperliche Leistung. Trainingszustand, Muskelfasertypen, Koordination und Motivation sind ebenfalls beeinflussende Faktoren [50].

Fragestellung

Es ist allgemein bekannt, dass Training zahlreiche positive Effekte auf unseren Körper hat. So konnte gezeigt werden, dass regelmäßige körperliche Aktivität die gesundheitsbezogenen Risiken von Übergewicht reduzieren kann und außerdem die Herzfrequenzvariabilität erhöht [37]. Weitere randomisiert kontrollierte Studien zeigten auch, dass man z.B. bestimmten Alterungsprozessen wie Osteoporose, Muskelschwund und Veränderungen des Hormonhaushalts durch sportliches Training entgegenwirken kann [27, 44].

In der Einleitung wurden bereits zahlreiche Faktoren beschrieben, die es ermöglichen, körperliche Belastungen zu bewältigen. Ein wichtiger Faktor dabei ist das Zusammenspiel zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und Endothelfunktion. Der Zusammenhang stellt sich wie folgt dar: Je besser die Versorgung der arbeitenden Muskulatur, desto höher die Leistungsfähigkeit. Die Versorgung hängt wiederum vom Blutfluss ab. Dieser wird zum einen über die kardiale Auswurfleistung und zum anderen über die Gefäßweite reguliert. Die Gefäßweite hängt wiederum ab vom Ausgangsdiameter und der Endothelfunktion.

Bereits gut untersucht ist der Zusammenhang von körperlichem Training und der Endothelfunktion. So wurde gezeigt, dass bei jungen Männern die aerobe Ausdauer mit einer guten Endothelfunktion assoziiert ist [63]. In einer weiteren Fall-Kontroll-Studie wurden Arteriendiameter, Wanddicke sowie Dilatationskapazität und Volumenfluss von Sportlern mit inaktiven Kontrollen verglichen. Hier zeigten sich größerer Ruhedurchmesser, bessere Dehnungskapazität sowie ein erhöhter Volumenfluss bei Sportlern. Außerdem zeigte sich die Wanddicke in allen gemessenen Arterien geringer als bei den Kontrollen [71]. In einer Metaanalyse wurden 530 Athleten aller Altergruppen mit altersgematchten Kontrollen verglichen. Dabei konnte man eine höhere flussvermittelte Vasodilatation (Flow mediated vasodilatation = FMD) bei älteren Sportlern im Vergleich zu älteren Nicht-Sportlern finden. Bei jüngeren Sportlern konnte dieser Zusammenhang nicht nachvollzogen werden. Dies wurde in dieser Arbeit einerseits auf die statistische Problematik zurückgeführt, da jüngere Sportler hohe Ausgangsdurchmesser der Arteria brachialis haben und die prozentuale Erweiterung dadurch geringer ausfällt. Andererseits könnte es auch als Anhalt dienen, dass alterungsabhängige Verschlechterungen der Endothelfunktion mittels Sport verlangsamt werden können [56].

Bisher noch wenig untersucht ist jedoch, ob vice versa die Endothelfunktion auch einen Einfluss auf die kardiopulmonale Belastbarkeit hat. Heffernan et al. konnten zeigen, dass eine endotheliale Dysfunktion einhergeht mit verminderter Belastbarkeit in der Fahrradergometrie bei Patienten mit Throraxschmerzen. Hierbei wurden 26 Raucher und 39 Nichtraucher im

Querschnitt einer FMD und Spiroergometrie-Untersuchung (Cardio pulmonary Exercise Testing = CPET) unterzogen. Die Ergebnisse waren dabei unabhängig vom Rauchstatus [30].
Auch mit Daten aus der populations-basierten „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) [80] wurde bereits der Zusammenhang von Endothelfunktion, gemessen mittels FMD, und kardiopulmonaler Belastbarkeit, gemessen mittels CPET, im Querschnitt an einer gesunden Population untersucht. Hier zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen der Endothelfunktion und Parametern der Atemökonomie bei Rauchern. Für Nichtraucher konnte ein solcher Zusammenhang nicht nachgewiesen werden [25].
In dieser Arbeit soll der Einfluss der Endothelfunktion auf die Leistungsfähigkeit untersucht werden, deren Veränderungen mittels CPET ermittelt werden. Dabei stellt sich nun die Frage, ob auch longitudinale Veränderungen der Gefäßendothelfunktion (z.B. durch Alterungsprozesse) einen Einfluss auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit haben und ob das Rauchverhalten dabei einen entscheidenden Einfluss hat. Diese Frage soll hier anhand von SHIP-Daten in einer Stichprobe von gesunden Probanden untersucht werden. Dazu stehen Ergebnisse für beide Untersuchungen, FMD und CPET, zu zwei unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten im Abstand von etwa 5 Jahren zur Verfügung. Ausgehend von den theoretischen Grundlagen und der Studienlage wurde dabei folgende Hypothese aufgestellt:

Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Veränderung der Endothelfunktion, gemessen mittels FMD-Methode und der Veränderung der mit Hilfe eines CPET bestimmten kardiopulmonalen Belastbarkeit im Zeitverlauf bei Gesunden.

Dabei sollen neben dem Rauchverhalten auch mögliche Geschlechtsunterschiede untersucht werden.

Methodik

Studienpopulation

Study of Health in Pomerania

In dieser Arbeit wird auf die Daten aus der SHIP zurückgegriffen. Es handelt sich dabei um eine der größten deutschen bevölkerungsbasierten Kohorten-Studien. Sie wurde durch den Forschungsverbund Community Medicine der Universitätsmedizin Greifswald initiiert und durchgeführt. Ziele der Studie waren „[...] [die Erfassung von] Prävalenz und Inzidenz häufiger Risikofaktoren, subklinischer Auffälligkeiten und manifester Erkrankungen [...], um die regionalen Unterschiede in der Morbidität und Mortalität im Vergleich zu anderen deutschen Bevölkerungsstudien zu erklären. Zweitens werden die komplexen Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren, subklinischen Auffälligkeiten und manifesten Erkrankungen untersucht. Dabei zielt SHIP nicht auf eine [bestimmte] Erkrankung oder Erkrankungsgruppe, sondern versucht, die Begriffe ‚Gesundheit' und ‚Krankheit' mit einem möglichst breiten Ansatz zu erfassen" [81; S. 790, Z. 38-53].

Die Daten der Baseline Untersuchung (SHIP-0) wurden zwischen 1997 und 2001 gewonnen. Dabei wurde zunächst die Studienregion definiert, zu welcher die drei größeren Städte Greifswald, Stralsund und Anklam sowie 29 weitere zufällig ausgewählte Gemeinden gehören. Anschließend fand eine zufällige Auswahl der Studienteilnehmer nach Alter und Geschlecht statt, proportional zur Einwohnerzahl anhand der Einwohnermeldelisten in jedem der 32 Gebiete. Ausgeschlossen wurden Personen ohne deutsche Staatsangehörigkeit (1,6%) oder ohne Hauptwohnsitz in der Studienregion.

So wurden für SHIP-0 insgesamt 7008 von 212.157 in der Region lebenden Personen im Alter von 20 bis 79 Jahre ausgewählt. Es wurde darauf geachtet, dass das Alter der Teilnehmer möglichst homogen verteilt ist. Dazu wurden Altersblöcke erstellt, also alle Personen zwischen 20 und 25 gehören zum 1. Block, zwischen 25 und 30 zum 2. Block usw. Dadurch entstanden 12 Blöcke mit je 292 Männern und Frauen.

Rekrutiert wurden die Probanden über eine schriftliche Einladung (maximal drei Briefe). Wenn keine Rückmeldung kam, wurden Anrufe durchgeführt oder, wenn die Personen nicht erreichbar waren, auch Hausbesuche [35]. Von den 7008 ausgewählten Personen erklärten sich zunächst 6265 einverstanden. Die Basisuntersuchungen durchliefen dann 4308 Freiwillige. Die Response lag also bei 68,9% [80, 81]. Die Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald hat die Studie genehmigt (Ethikvotum Nr. IIIUV73/01, 12.12.2001) und für alle Teilnehmer liegt ein schriftliches Einverständnis vor.

Um eine möglichst umfassendes Bild über gesundheitsrelevante Faktoren zu bekommen, wurde die SHIP Studie mit mittlerweile zwei Follow-Ups (Nachuntersuchungen) versehen. Dies ermöglicht auch die longitudinale Auswertung von Daten und lässt Rückschlüsse auf den Einfluss von Veränderungen zu. Für die erste fünf Jahres Nachuntersuchung (SHIP-1) wurden zwischen 2002 und 2006 noch einmal 3300 von 3949 verbliebenen Personen untersucht. Die CPET und FMD Untersuchungen wurden hier erstmalig durchgeführt. Die Response beim CPET lag dabei bei 1708 Teilnehmern (834 Männer und 874 Frauen). Die Differenz zu SHIP-0 ist durch Faktoren wie Wegzug, Entziehung der Einwilligung und Tod zu erklären, welche ein generelles Problem bei Kohorten-Studien darstellen [47, 80]. Die 10-Jahres Nachuntersuchung (SHIP-2) lief zwischen 2007 und 2012 mit einer Response von 2333 Freiwilligen [80, 81].

Allgemeine Datenerhebung in SHIP

Für die Datengewinnung wurden verschiedene medizinische und zahnmedizinische Untersuchungen durchgeführt. Außerdem wurden Informationen mittels eines computergestützten Interviews durch zertifizierte Interviewer erhoben. Dabei wurden folgende Dinge erfasst:

Die Einnahme von Medikamenten (inkl. ATC-Code, RZN und Dosis), Vorerkrankungen wie Bluthochdruck, Herzinfarkt, Schlaganfälle, Malignome in den letzten 5 Jahren sowie das Vorkommen von Herzinsuffizienz mit Symptomen wie Ödemen, Nykturie, Dyspnoe. Außerdem wurde das Vorkommen von Diabetes mellitus, Asthma, COPD und Rheuma in den letzten 12 Monaten abgefragt.

Des Weiteren wurden die sportliche Aktivität mit Art, Dauer und Intensität, sowie der Raucherstatus erfasst. Beim Rauchstatus wurde unterschieden zwischen Nichtraucher, Ex-Raucher und Raucher. Der genaue Wortlaut ist jedoch abweichend zwischen SHIP-1 und SHIP-2. Die genauen Fragestellungen zur körperlichen Aktivität und zum Rauchen befinden sich daher im Anhang. Für die SHIP-1 wurde zur Ermittlung der körperlichen Aktivität zusätzlich der Baecke Score verwendet [5]. Mit dessen Hilfe konnten verschiedene Subscores berechnet werden, die für unsere Arbeit verwendet wurden. Ausgehend von den SHIP-1 Fragen wurde zunächst der Simple Sports Score (SS) erhoben. Die Berechnung des SS erfolgte mit Daten von 1696 Probanden und auf Grundlage der von Ainsworth et al. [1] publizierten sportspezifischen Intensitäten für die Sportarten. Die Genaue Berechnung und Fragestellung befindet sich im Anhang.

Nach venöser Blutentnahme wurde im Labor unter anderem das Blutbild, der HbA1c, das HDL und LDL sowie Triglyceride und Cholesterin bestimmt. Als Diabetes mellitus Typ II wurde ein

HBA1c-Wert über 6,5%, sowie die Einnahme von Medikamenten gegen Diabetes (A10 im ATC-Code) definiert.

Die medizinische Untersuchung beinhaltete unter anderem die standardisierte Messung von Größe und Gewicht, eine 12-Kanal-Elektrokardiographie (EKG) und Echokardiographie. Eine Herzinsuffizienz wurde hierbei mittels fractional shortening ermittelt. Zudem wurde standardisiert der Blutdruck bestimmt. Eine arterielle Hypertonie lag demnach vor, wenn nach 3-maliger Messung und Bestimmung der Mittelwerte aus zweiter und dritter Messung, ein diastolischer Blutdruck > 90mmHg und/oder ein systolischer Blutdruck > 140 mmHg ermittelt wurde. Die Messung erfolgte nach einer fünf minütigen Ruhephase am rechten Arm im Sitzen. Außerdem wurde als Hypertoniker definiert, wer die Interviewfrage "Einnahme von Medikamente gegen hohen Blutdruck in den letzten 12 Monaten“ bejahte. Die Parameter der Lungenfunktion wurden mithilfe einer Bodyplethysmographie gemessen. [35, 81].

Einschlusskriterien

Für die Analyse sollten möglichst gesunde Männer und Frauen, d.h. ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen eingeschlossen werden. Außerdem mussten diese sowohl an den CPET und FMD Untersuchungen teilgenommen haben. Aufgrund dessen wurden hierbei nur Datensätze SHIP-1 und SHIP-2 berücksichtigt, da diese Untersuchungen in SHIP-0 noch nicht durchgeführt wurden.

Abzüglich der Studienabbrecher (Drop Outs), welche aus unterschiedlichsten Gründen, wie Tod, Wegzug oder Entziehung der Einwilligung, nicht mehr an den Nachfolgeuntersuchungen teilnehmen konnten, wurden nur Datensätze eingeschlossen, bei denen sowohl CPET und FMD Messungen durchgeführt wurden. In einigen Fällen war jedoch die CPET Untersuchung kontraindiziert. Gründe hierfür waren z.B. kürzlich erlittene Infarkte, fieberhafte Erkrankungen oder auch chronische und systemische Erkrankungen. Dadurch ergeben sich für SHIP-1 1427 und für SHIP-2 1349 potentielle Teilnehmer. Nutzbar für die Untersuchung waren dabei allerdings nur Daten von Personen, die auch jeweils zu SHIP-1 und SHIP-2 sowohl an CPET als auch FMD Messungen teilgenommen haben. Dies war notwendig, um die gewünschten intraindividuellen Unterschiede abbilden zu können. Dadurch ergab sich eine inkludierte Probandenanzahl von 999. Einen Überblick gibt nachfolgend Abbildung 2.

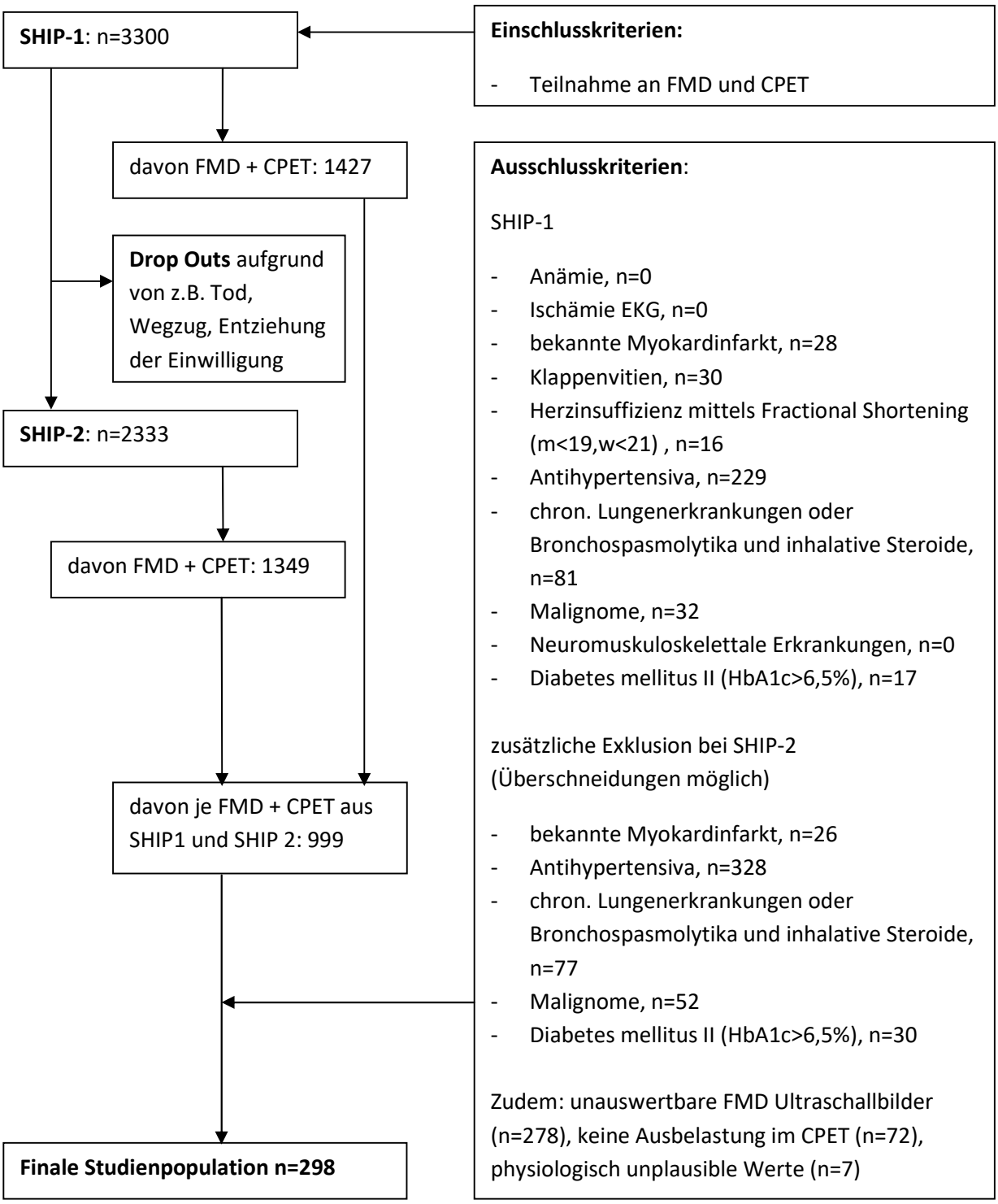

Abbildung 2: Überblick über das Zustandekommen der Studienpopulation

Ausschlusskriterien

Für die 999 eingeschlossenen Datensätze wurden im Voraus Ausschlusskriterien definiert. Zu diesen gehören Anämien, Myokardinfarkte, Herzklappenfehler oder hochgradige Herzinsuffizienzen. Teilnehmer mit einer Pumpleistung, gemessen mittels fractional shortening, unter 21% (Frauen) bzw. unter 19% (Männer) wurden ebenso aus der Studie ausgeschlossen, wie Probanden mit elektrokardiografischen-Hinweisen für Ischämien (ST-Hebungen etc.), Herzschrittmachern, neuromuskulären Erkrankungen, muskuloskeletalen Erkrankungen oder Malignomen.

Auch Lungenerkrankungen Perfusions-, Diffusions-, Ventilationsstörungen (z.B. COPD, Asthma, Emphysem, pulmonale Hypertonie), Diabetes mellitus und Arterielle Hypertonie (wenn behandelt) gelten als Exklusionskriterien. Dazu wurden Medikamente wie Antihypertensiva (ATC-Code): (Antihypertonika (C02), Periphere Vasodilatatoren (C04), Beta-Adrenorezeptoren-Antagonisten (C07), Calciumkanalblocker (C08), Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System(C09)), Brocho-Dillatatoren (R03) (Salmeterol und andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Formoterol und andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Tiotropiumbromid und inhalative Steroide sowie Xanthine ausgeschlossen, sofern sie in den letzten 12 Monaten eingenommen wurden. Weitere Zahlen zu ausgeschlossenen Datensätzen enthält Abbildung 2.

Außerdem wurden physiologisch unplausible Werte in der statistischen Analyse, welche bei 7 Probanden festgestellt wurden, exkludiert. Hinzu kommen noch nicht auswertbare Ultraschallbilder in 278 Fällen, sowie 72 Probanden, welche sich im CPET nicht ausbelastet haben. Für die Analyse konnten daher letztlich 298 Datensätze untersucht werden.

Spiroergometrische Belastungstestung

Allgemeines

Zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit hat sich die Methode des „Cardiopulmonal exercise testing" etabliert. Sie dient der objektiven Messung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. Es handelt sich dabei um eine Spiroergometrie. Diese Methode wurde bereits 1929 von Wilhelm Knipping eingeführt, aber erst in den 1950er Jahren im klinischen Alltag etabliert [31]. Der Proband sitzt dabei auf einem Fahrradergometer und tritt mit etwa 60 Umdrehungen pro Minute. Alternativ kann der Test auch auf einem Laufband durchgeführt werden.

Dann wird die Leistung schrittweise erhöht, bis Erschöpfung oder Atemnot zum Abbruch des Tests führen. Die Probanden müssen sich also voll ausbelasten. Die Atmung erfolgt über eine

Atemmaske mit Y-Ventil, wobei Umgebungsluft eingeatmet wird und die Strömungsgeschwindigkeit der Ausatemluft von einem Pneumotachografen analysiert wird. Aus dem Integral der Strömungsgeschwindigkeit (w in m/s) lässt sich mithilfe des bekannten Querschnitts (A in m^2) die Ventilation (V_E in m^3/s) und damit auch das Atemzugvolumen (AZV) und die Frequenz (f) bestimmen.

$$V = \int_A w * dA = AZV * f$$

Weiterhin wird ein Elektrokardiogramm (12 Kanal EKG) aufgezeichnet und die Leistung (L in W) nach folgender Formel bestimmt, wobei M das Bremsmoment und n die Umdrehungszahl/Minute darstellt.

$$L = \frac{2M\,\pi n}{60}$$

Die Sauerstoffaufnahme (VO_2 in l/ min) kann grob aus dem Produkt VE mal der Differenz aus inspiratorischer und exspiratorischer Sauerstoffkonzentration ($F_IO_2 – F_EO_2$) berechnet werden:

$$VO_2 = V_E * (F_IO_2 - F_EO_2)$$

Die CO_2 Abgabe (VCO_2 in l/ min) wird aus dem Produkt der Ventilation und der exspiratorischen CO_2 Konzentration (F_ECO_2) berechnet:

$$VCO_2 = V_E * F_ECO_2$$

Die Konzentrationen für O_2 und CO_2 werden über Sensoren in der Atemmaske gemessen. Weitere Parameter wie die ventilatorische anaerobe Schwelle (VAT), Atemäquivalent für O_2 (EQO2 = VE/VO_2), das Atemäquivalent für CO_2 (EQCO2 = VE/VCO_2) und der O2-Puls (PeakVO_2/Peak-Herzrate), können bestimmt werden. Diese Parameter geben Hinweise auf die Ökonomie der Atmung [50]. Für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit wichtig sind jedoch vor allem die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2 max), Peak VO_2 (bei max. Leistung über 10 sec. gemittelte Sauerstoffaufnahme), anaerobe Schwelle und prozentuale Sauersoffreserve %Vo_2R, welche die Differenz von Grundumsatz und maximaler O_2 Aufnahme darstellt. Sie wird als Goldstandard für die Übungsintensität angesehen und ist gerade bei Herzinsuffizienz-Patienten sicherer in der Aussage als Herzfrequenz-Reserve (HRR) [52, 53]. Außerdem kann die Respiratory Exchange Rate (RER) ermittelt werden. Diese ist der Quotient aus VCO2 zu VO2 (RER = VCO2/VO2) und dient z.B. zur Ermittlung der anaeroben Schwelle und erlaubt außerdem Rückschlüsse auf den Respiratorischen Quotienten (RQ).

Durch Blutgasanalysen während der Ergometrie können zudem der pH-Wert des Blutes und die Partialdrücke für O_2 und CO_2 zu verschiedenen Testzeitpunkten im Blut bestimmt werden.

Folgende Parameter des CPET wurden zur Einschätzung der kardiopulmonalen Belastbarkeit herangezogen.

Maximal erreichte Leistung (Leistung in Watt): Die maximale erreichte Leistung ist ein guter Indikator für ein funktionierendes Zusammenspiel zwischen kardiopulmonalem- und muskuloskelettalem System. Sie ist abhängig von Herz-Kreislauf-Parametern und auch von Atemparametern. Außerdem wird die maximale Leistung beeinflusst vom Geschlecht, der Größe und dem Gewicht. Diese Faktoren stehen in Zusammenhang mit der Muskelkraft. Diese kann hier ein limitierender Faktor sein, auch wenn die Atmung und das Herz-Kreislauf System noch Reserven hätten. Daher müssen noch weitere Faktoren für die Leistungsfähigkeit herangezogen werden [58, 62].

Peak Sauerstoff Aufnahme (Peak VO_2 in ml/min): Dieser Parameter spiegelt den Sauerstoffbedarf der arbeitenden Muskulatur wieder. Er steigt linear mit der Belastung an und ist daher gut geeignet, um die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit abzuschätzen. Anstatt der maximalen Sauerstoffaufnahme soll die gemittelte Sauerstoffaufnahme kurz vor Ende der Übung (= Peak VO_2 in ml/min) verwendet werden, da in der Praxis oft nicht die maximale O2-Aufnahme ermittelt werden kann. Allerdings ist sie sportartspezifisch und kann sowohl durch pulmonale, kardiale, vaskuläre, hämatologische Ursachen sowie durch die Motivation des Probanden beeinflusst werden. Die Normwerte liegen bei 20-50ml/(Kg*min) [50, 60, 73]. Für diese Arbeit werden ebenfalls keine BMI-bezogenen Parameter verwendet, da insbesondere schwerere Probanden verhältnismäßig zu schlecht abschneiden [40].

Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO_2@AT in ml/min): Dieser Parameter dient der Abschätzung der dauerhaften aeroben Leistungsfähigkeit. Die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle sollte etwa 60% der maximalen Sauerstoffaufnahme betragen. Der Vorteil gegenüber der Peak VO2 ist die höhere Objektivität, da Probandenabhängige Faktoren wie Motivation auch bei Nichtausbelastung keine Rolle spielen [45, 50].

VE/VCO2-slope und VE/VCO2@AT: Es handelt sich um die dimensionslosen Atemäquivalente für CO2 ($EQCO_2$) einmal über die gesamte Messung (Slope) und einmal nur an der anaeroben Schwelle(@AT). Stellt man den grafischen Zusammenhang zwischen dem Atemminutenvolumen (VE) und der Kohlenstoffdioxidabgabe (VCO_2)dar, kann man anhand des Anstiegs des Graphen die ventilatorische Effizienz bzw. die Ökonomie der Atmung ablesen. Wie bereits weiter vorn dargestellt, beschreibt der Wert die Menge an einzuatmender Luft, die notwendig ist, um 1l Kohlendioxid abzuatmen. Bei Gesunden sollte der Anstieg unter 20 liegen. Der niedrigste Anstieg des Atemäquivalents liegt um die ventilatorische anaerobe Schwelle (@AT). Bei Erkrankungen, bei denen die Lungenperfusion gestört ist, kann es teilweise zu deutlichen Erhöhungen kommen. Die Parameter werden daher auch als prognostische

Kriterien z.B. Herzinsuffizienz-Patienten benutzt. Je höher die Werte (vor allem der niedrigste an der anaeroben Schwelle), desto schlechter die Prognose bei kardiovaskulär vorgeschädigten Patienten [50, 59, 77].

Der Sauerstoffpuls (O_2-Puls in ml/Herzschlag): gibt an, wie viel ml Sauerstoff mit jedem Herzschlag im Blutkreislauf transportiert werden. Er ist ein guter Parameter zur Beurteilung der Herz-Kreislauf-Regulation. Bei Erkrankungen des Herzens (z.B. Herzinsuffizienz) kommt es bereits früh in der Belastung zu einer Abflachung des Sauerstoffpulses. Dies ist ein Hinweis für eine unökonomische Herzarbeit bei Belastung, da er sich bei gleichbleibender Sauerstoffausschöpfung im Gewebe linear zum Schlagvolumen verhält. [50].

Die Untersuchung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit in SHIP

Hierbei wurde mit dem System VIASYS HEALTHCARE Systems (Oxycon Pro, Combitox Maske, Jäger, Deutschland) und dem Fahrradergometer (Modell Ergoselect 100, Ergoline, Deutschland) gearbeitet. Bei der Software handelte es sich um das Programm LabManager V4.67a (Laboratory Systems Group Inc., USA).

Es wurden folgende Abbruchkriterien definiert: „Anzeichen von inadäquater Erschöpfung oder übermäßiger Anstrengung […], wie Schwindel, Angina Pectoris, Übelkeit, ungewöhnliche oder schwere Ermüdungserscheinungen, schwere Claudicatio oder Schmerz, Gleichgewichtsstörungen, Verwirrung u. ä.“ [24].

Bei der Untersuchung wurden erfasst: Abbruchgrund, Borg-Skala unmittelbar nach Belastungsende, Belastungsdauer und maximal erreichte Leistung (Watt), die Herzfrequenz, Herzfrequenzreserve, Blutdruck, der Sauerstoffpuls, VE/CO_2, der Ausatempartialdruck für CO_2 (PET CO_2), die Sauerstoffaufnahme (VO_2), die Respiratory Exchange Rate (RER). Zusätzlich wurde einmalig die Einsekundenkapazität (FEV1) und die maximale Ventilation sowie die Physical Working Capacity - PWC (Leistung in Watt bei fester Herzfrequenz) ermittelt.

Außerdem eine kapilläre Blutgasanalyse zu Beginn, im Bereich der anaeroben Schwelle und bei Ende der Übung.

Für die Durchführung der Untersuchung musste der Proband angemessen gekleidet sein und durfte in den letzten anderthalb Stunden keine Nahrung, Alkohol oder andere Stimulanzien eingenommen haben. Außerdem musste das System geeicht werden.

Danach konnte der Proband auf dem Fahrradergometer Platz nehmen und an das Spiroergometer angeschlossen werden. Es erfolgte die Anlage der 12-Kanal-EKG-Elektroden, der Blutdruckmanschette und der Atemmaske. Diese musste auf festen Sitz kontrolliert werden und anschließend die Patientendaten sowie das Totraumvolumen abhängig von der Maskengröße erfasst werden.

Nun konnte die Untersuchung gestartet werden. Die Belastung der Probanden erfolgte nach einem modifizierten Jones Protokoll [36]. Zunächst begann der Test mit einer 5-minütigen Ruhephase, in der eine Messung von Ruheatemparametern wie Vitalkapazität und inspiratorischer Kapazität vorgenommen wurde. Dies erfolgte sitzend und mit einem speziellen Mundstück in forcierter Atmung. Dazu sollte der Proband nach drei bis fünf aufgezeichneten Atemzyklen einmalig tief ein- und wieder normal ausatmen (Infrabreathmanöver). Nach Ablauf der Ruhephase begann automatisch die Belastung. Die Last wurde zunächst auf 20 Watt gesteigert und anschließend jede Minute um weitere 16 Watt erhöht. Bei Annäherung der CO_2 Abgabe-Kurve an die O_2 Aufnahme Kurve wurden die kapillären Blutgase bestimmt und nochmals ein Infrabreath Manöver durchgeführt. Während der Untersuchung durfte der Proband nicht sprechen und musste eine Trittfrequenz von über 55 Umdrehungen pro Minute beibehalten. Kurz vor Abbruch (Erschöpfung) wurden nochmals ein Infrabreath Manöver und eine Blutgasabnahme durchgeführt. Nach Beendigung der Belastung musste der Proband 3 Minuten nachbeobachtet werden. Die Abbruchursache wurde erfasst. Alle Daten wurden anschließend abgespeichert und vorausgewertet.

Die Berechnung der VAT wurde mittels der V-Slope Methode anhand der Standard Operating Procedure durch erfahrene und zertifizierte Ärzte bestimmt. Dabei wurden die Kurven der CO_2-Abgabe gegen die O_2-Aufnahme abgetragen. Die entstandene Grade verläuft zunächst linear, knickt dann aber bei vermehrter CO_2-Abgabe aufgrund der einsetzenden anaeroben Glykolyse und damit einhergehender Laktatpufferung ab (siehe Abbildung 3) [6]. Wenn hierbei keine eindeutige Aussage möglich war, so wurde zusätzlich der Anstieg der Kurve für das EQO_2 herangezogen [84].

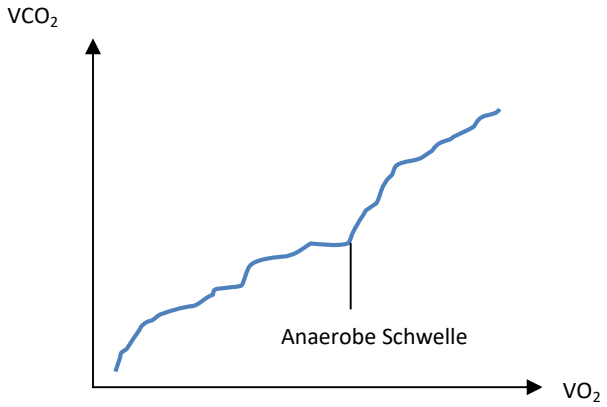

Abbildung 3: Bestimmung der Anaeroben Schwelle (AT) mittes V-Slope Methode, eigene Abbildung

Außerdem wurde die Atemeffizienz durch die VE/VCO_2-slope-Methode manuell bestimmt. Dieses Verfahren beschreibt das notwendige Atemvolumen, um einen Liter CO_2 auszuatmen.

Die Bestimmung der Peak VO_2 erfolgte durch Mittelung der VO_2 in den letzten 10 Sekunden vor Abbruch der Untersuchung [24, 26].

Die Fluss-vermittelte Vasodilatation

Allgemeines

Die fluss-vermittelte Vasodilatation (FMD) ist ein etabliertes Verfahren, um nichtinvasiv frühzeitig Veränderungen der Gefäßfunktion feststellen zu können. Es wurde erstmals 1992 von Celermajer beschrieben [11]. Die International Brachial Artery Reactivity Task Force hat maßgeblich zur Standardisierung der Methode beigetragen [17]. Bei diesem Verfahren wird mittels hochauflösendem Ultraschall nichtinvasiv der Durchmesser der A. brachiales vor (Ausgangsdurchmesser) und nach suprasystolischer Stauung (Hyperämiedurchmesser) bestimmt. Die Messung erfolgt enddiastolische EKG-getriggert zur R-Zacke. Dies verhindert Verfälschungen durch die Druckpulswelle. Die gemessene Erweiterung nach Stauung zum Ausgangsdurchmesser kann prozentual oder als absolute Differenz angegeben werden.

Das Prinzip dieser Messung beruht darauf, dass suprasystolische Kompression zu einem reaktiven Abfall des peripheren Widerstands in den kleinen Arteriolen führt. Dies beruht auf den bei Ischämie freigesetzten Metaboliten wie z.B. Adenosin, Laktat sowie dem pH-Abfall. Nach Öffnung der Manschette kommt es daher zu einem stärkeren Blutfluss und zu einer Erhöhung der Scherkräfte auf das Endothel größerer Gefäße. Dies ist der Reiz zur Freisetzung von Mediatorsubstanzen des Gefäßendothels, vor allem Stickstoffmonoxid (NO), welche nun zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur führen. [78]. Die FMD wird vor allem zur Früherkennung von Arteriosklerose z.B. bei der Koronaren Herzkrankheit (KHK) eingesetzt. Verminderte FMD-Werte gelten dabei als Risikomarker für kardiovaskuläre Ereignisse [14, 72].

Es sind zahlreiche Faktoren bekannt, die zu einer relevanten Beeinflussung der FMD führen können. So ist z.B. die Tageszeit zu nennen, wobei die FMD vormittags niedriger als nachmittags ist. Außerdem sollten Testteilnehmer keinen Kaffee, Tee oder stark Fett- und Zuckerhaltige Nahrung am Untersuchungstag zu sich nehmen. Rauchen führt bekanntermaßen auch zu einer Beeinflussung der FMD, welche sowohl akut, als auch chronisch, zu einer Verschlechterung der Endothelfunktion führt. Auch erhöhte oder hochnormale TSH-Spiegel führen zu einer Verschlechterung [79].

Vasoreaktive Medikamente können die FMD teils deutlich beeinflussen. Zu einer Steigerung der FMD führen: u.a. Statine, ACE-Hemmer, L-Arginin, Antioxidantien, Östrogene und Folsäure [22, 34]. Außerdem hat der Ausgangdurchmesser bereits Einfluss auf die Messergebnisse. So können Teilnehmer mit großen Gefäßdurchmessern trotz normaler Endothelfunktion

verminderte relative FMD-Werte aufweisen. Andersherum führen kleinere Durchmesser tendenziell zu höheren relativen FMD-Werten [74].

Auch Alterungsprozesse, z.B. durch den Verlust von Bindegewebsfasern oder Arteriosklerose [7, 22, 34, 39, 74], ebenso wie die Umgebungstemperatur [61], spielen eine Rolle und führen zu einer Reduktion der FMD .

Die Untersuchung der Fluss-vermittelte Vasodilatation in SHIP

Die Untersuchung erfolgte in Rückenlage. Der rechte Arm wurde neben dem Körper durch Lagerungsmaterial bequem der Messung zugänglich gemacht und am proximalen Unterarm mit einer noch nicht aufgepumpten Blutdruckmanschette versehen. Anschließend wurde ein 3-Kanal EKG mit Klebeelektroden angebracht und anschließend am linken Arm eine Blutdruckmessung durchgeführt. Der Proband blieb vor der eigentlichen Untersuchung 5 Minuten ruhig liegen. Die Sonografie wurde mit einem Cypress Ultraschall Bildgebungssystem (Siemens AG, Erlangen, Germany) mit dazugehörigem 10 MHz Linearschallkopf durchgeführt. Nach einschalten des B-Modes wurde nach der rechten A. brachialis in der proximalen Ellenbeuge gesucht und diese markiert. Für die Messung des Baselinediameter enddiastolisch wurden mit Hilfe der EKG-Aufzeichnung nun vier möglichst gute und R-Zackennahe Bilder ausgewählt.

Anschließend erfolgte die Stauung suprasystolisch mit mind. 220mmHg am Unterarm mittels einer Blutdruckmanschette. Durch Palpation des Radialispulses war die Blutzufuhrunterbrechung zu validieren. Die Stauung erfolgte nun genau 5 Minuten. Nach Ablassen der Manschette wurde eine Stoppuhr gestartet, sodass exakt 55 Sekunden später die zweite Gefäßbildgebung erfolgen konnte. Diese Messung erfolge nun analog zur Ausgangsmessung wieder über 5 -10 Sekunden und es wurden erneut vier Bilder enddiastolisch zur R-Zacke ausgewählt. Die Bilder wurden anschließend als DICOM- und AVI-Dateien abgespeichert und konnten durch die Software M'Ath®Demo (Version 2.0.1.0, IMT, Miami, USA) offline ausgewertet werden. Im anschließenden Auswertungsprozess wurden die Ultraschallbilder nach Qualität beurteilt. Nur wenn die Bilder gute bis ausreichende Qualität besaßen, wurden sie für die Vermessung herangezogen. In allen vier Bildern, sowohl für die Baseline-Messung als auch für die FMD-Messung, wurden die Diameter dreifach bestimmt. Aus den jeweils 12 Messwerten für Baseline und FMD wurde der Mittelwert errechnet. Aus diesen Mittelwerten konnte anschließend die FMD in Prozent berechnet werden. Sowohl die Datenerhebung als auch die Befundung wurden entsprechend der Standard Operating Procedure und nur durch entsprechend zertifiziertes sowie qualifiziertes Personal durchgeführt [26].

Statistik

Dieser Arbeit liegt ein Längsschnittmodell zugrunde. Es wurde der Zusammenhang von Endothelfunktion und kardiopulmonalen Belastbarkeit anhand verschiedener Parameter untersucht. In der deskriptiven Statistik wurde ein χ^2-Test für nominale und ein Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Daten angewendet. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha < 0{,}05$ angesetzt. Physiologisch unplausible Werte wurden für die Berechnung der linearen Regression ausgeschlossen (siehe Abbildung 2 und Tabelle 2). Die deskriptiven Daten sind in den nachfolgenden Tabellen als Absolut- oder Medianwerte mit dem unteren und oberen Quartil in Klammern angegeben.

Die FMD wurde als Absolutwert (= Δ FMD) und in Prozent (=Δ FMD%) für die einzelnen Probanden aus SHIP-1 und SHIP-2 ermittelt. Die absolute FMD wurde folgendermaßen berechnet:

$$\text{FMD} = \text{Hyperämiedurchmesser} - \text{Ausgangsdurchmesser}$$

Die prozentual FMD (FMD%) wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{FMD (\%)} = \frac{(\text{Hyperämiedurchmesser} - \text{Ausgangsdurchmesser})}{\text{Ausgangsdurchmesser}} * 100$$

Folgende Variablen wurden definiert.

Unabhängige Variable X:

Hier wurde die Differenz SHIP-2 minus SHIP-1 für die gemessenen Werte der FMD für jeden Datensatz gebildet.

- X1: Δ FMD% [%] = FMD% (SHIP-2) – FMD% (SHIP-1)
- X2: Δ FMD [mm]= FMD (SHIP-2) – FMD (SHIP-1)

Abhängige Variable Y:

Hier wurden die in SHIP gemessenen Daten für die kardiopulmonale Belastbarkeit verwendet und jeweils für jeden Datensatz einzeln die Differenzen SHIP-2 minus SHIP-1 gebildet.

- Y1: Δ peak VO2 [ml/min]
- Y2: Δ Leistung [Watt]
- Y3 Δ VO_2@AT [ml/min]
- Y4: Δ VE/VCO2@AT
- Y5: Δ VE/VCO2 slope
- Y6: Δ O2-Pulse [ml/Herzschlag]

Grund	Anzahl
Stark abweichende VE/VCO2@AT und slope: SHIP-1: 58 und SHIP-2: 26 bei jeweils 212 Watt	1
Stark abweichender Ausgangsdurchmesser (BAD): SHIP-1: 4,72mm und SHIP-2: 2,678mm	1
Stark abweichende FMD%: SHIP-1: 26,96 und SHIP-2: 11,805	1
Stark abweichende Leistung und peak VO2 SHIP-1: 196watt und SHIP-2: 52watt SHIP-1: 2700ml/min und SHIP-2: 1053ml/min	1
VO2@AT: SHIP-1: 3400 und SHIP-2: 1100 bei Leistung in SHIP-1: 308 Watt und bei SHIP-2: 292 Watt	1
Belastungsanstieg abweichend von Jones-Protokoll	2

Tabelle 2: Ausschluss aufgrund von unplausiblen Werten

Zur Erklärung des Einflusses der Variablen wurde eine multiple lineare Regression berechnet. Diese ermöglicht die Abschätzung des unabhängigen Einflusses der FMD auf die Parameter der kardiopulmonale Belastbarkeit. Dies ist möglich, da die definierten Variablen annähernd einer Normalverteilung folgen. Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SAS in der Version 9.3 (SAS Institute, Cary, USA).

Nachfolgend ist die allgemeine mathematische Beziehung der Variablen abgebildet, wobei β_1 die gesuchte Größe für den Einfluss der Δ FMD und β_2 die gesuchte Größe für Δ FMD% ist. Sie wurden in voneinander unabhängigen Analysen berechnet.

$$Y_1, Y_2, \dots, Y_5 = \beta_{1;2} \cdot x_{1;2}$$

In weiteren Analysen wurden für die Zeit zwischen Ausgangsuntersuchung (SHIP-1) und der Follow-Up Untersuchung (SHIP-2) die abhängigen Variablen für das Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, körperliche Aktivität und Rauchstatus adjustiert. Die absoluten FMD-Werte wurden zusätzlich noch für den Ausgangsdurchmesser (Baseline BAD) adjustiert.

Zur Einschätzung der Bedeutsamkeit des möglichen Einflusses der Expositionsvariable FMD auf die CPET-Parameter diente der F-Test. Die sich ergebenden β-Koeffizienten zeigen an, wie sich die abhängige Variable verändert, wenn die unabhängige um eine Einheit größer wird. Für die β-Koeffizienten (β) wurden zudem das 95% Konfidenzintervall (α = 0,05) berechnet und angegeben. Die Berechnungen wurden zusätzlich für Männer und Frauen sowie für Raucher, Nichtraucher und Ex-Raucher stratifiziert.

Ergebnisse

Ergebnisse für die Gesamtpopulation

In der Analyse des Einflusses der Veränderung der FMD auf verschiedene Parameter der kardiopulmonalen Belastbarkeit konnten 298 gesunde Probanden, d.h. ohne relevante kardiopulmonale Erkrankungen, eingeschlossen werden. Betrachtet wurden die Veränderungen der Parameter über einen Zeitraum von fünf Jahren. Die Studienpopulation bestand zu etwa gleichen Teilen aus Männern (49,4%) und Frauen (50,6%) und war normalverteilt über eine Altersspanne zwischen 37 und 54 Jahren (SHIP-1). Etwa 4/5 waren Nicht- und Ex-Raucher. Der Rest gehörte zu den aktiven Rauchern. Die deskriptive Übersicht (Tabelle 4) zeigt, welche Parameter sich in diesem Zeitraum verändert haben.

Die Studienpopulation hat median an Körpergewicht zugenommen und damit hat sich auch der BMI von 25,6 Kg/m^2 auf 26,4 Kg/m^2 erhöht. Außerdem zeigt sich eine signifikante Abnahme der körperlichen Inaktivität. Von vormals 198 Inaktiven sinkt die Zahl im Follow Up auf 171. Leider stehen für die Follow Up Untersuchung keine quantitativen Daten (Baecke Score) zur Verfügung, sodass keine Rückschlüsse auf die Intensität und Qualität der Aktivitäten möglich sind. Der Baecke Score - Fragebogen wurde nur für SHIP-1 durchgeführt. Hier erreichte die Gesamtpopulation einen Score von 5,4 Punkten. Auffällig ist auch die starke Zunahme an Personen mit erhöhten arteriellen Blutdruck-Werten. Die Zahl hat sich signifikant von 44 auf 81 erhöht. Es handelte sich hier jedoch um Probanden ohne medikamentöse Behandlung. Die Laborparameter wie Blutfette (LDL, HDL) und Langzeit-Blutzucker (HBA1c) haben sich nicht signifikant verändert.

Betrachtet man die Gefäßmessungen, so hat sich der Ausgangsdurchmesser der A. brachiales (Baseline BAD) median von 3,7 auf 3,6 mm vermindert. Auch der Durchmesser nach Stauung (FMD) hat sich im Schnitt von 3,9 auf 3,8 mm reduziert. Die gemessene Erweiterung in Prozent ist jedoch von 5,6% auf 5,8% gestiegen. Die Parameter für die kardiopulmonale Belastbarkeit haben sich nur geringfügig verändert. Die Sauerstoffaufnahme (peak VO2) ist von 2065 ml/min auf 1956,5 ml/min gesunken. Die Leistung auf dem Ergometer ist mit einem Median von 164 Watt konstant geblieben. Der Sauerstoffpuls ist von 12,9 auf 12,5 ml/Herzschlag gefallen. Die Parameter für die Atemökonomie haben sich verschlechtert. VE/VCO_2 slope ist von 24 auf 27 gestiegen. An der anaeroben Schwelle ist der Parameter mit 26 im Median gleich geblieben.

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse für die Gesamtpopulation (n=298) für den Zusammenhang von ΔFMD bzw. ΔFMD% mit den Parametern der Spiroergometrie dargestellt. Die Statistische Analyse hat hier keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Veränderung der FMD und

Veränderung der betrachteten CPET-Parameter ergeben, weder im nicht-adjustierten noch im adjustierten Modell.

ß Koeffizient (95% KI)	Δ Leistung [Watt]	Δ peak VO_2 [ml/min]	Δ VE/VCO_2 slope	Δ VE/VCO_2 @AT	Δ VO2@AT [ml/min]	Δ O_2-Puls [ml/Schlag]
Δ FMD% - unadjustiert	0,27 (-0,26; 0,80)	3,71 (-4,71; 12,12)	0,01 (-0,06; 0,09)	0,00 (-0,07; 0,08)	0,35 (-6,21; 6,92)	0,02 (-0,03; 0,07)
Δ FMD% - volladjustiert *	0,26 (-0,26; 0,78)	3,78 (-4,58; 12,13)	0,01 (-0,07; 0,08)	-0,00 (-0,08; 0,07)	-0,06 (-6,47; 6,59)	0,02 (-0,03; 0,07)
Δ FMD – adjustiert für Baseline-BAD	5,25 (-10,19; 20,69)	116,72 (-129,79; 363,22)	0,87 (-1,40; 3,13)	-0,02 (-2,27; 2,23)	37,23 (-154,15; 228,61)	0,84 (-0,67; 2,35)
Δ FMD – volladjustiert †	6,14 (-9,08; 21,36)	126,52 (-118,11; 371,16)	0,84 (-1,41; 3,10)	-0,12 (-2,36; 2,12)	37,45 (-152,57; 227,46)	0,90 (-0,58; 2,38)

Tabelle 3: Ergebnisse der multiplen Regression für die Gesamtpopupation
β-Koeffizienten im 95% Konfidenzintervall für die Assoziation zwischen Δ FMD% bzw. Δ FMD (SHIP2-SHIP1) und Δ CPET (SHIP2-SHIP1), (n=298), * adjustiert für: Alter SHIP1, Geschlecht, Größe, Gewicht, Rauchstatus, körperliche Aktivität (Baecke LTI+SI zu SHIP-1)
† adjustiert für Alter SHIP1, Baseline-BAD, Geschlecht, Größe, Gewicht, Rauchstatus, körperliche Aktivität (Baecke LTI+SI zu SHIP-1)

	Gesamtpopulation, N=298				Männer, N=145 (49%)				Frauen, N=153 (51%)			
	SHIP 1	**SHIP 2**	**Delta (S2-S1)**	**p**	**SHIP 1**	**SHIP 2**	**Delta (S2-S1)**	**p**	**SHIP 1**	**SHIP 2**	**Delta (S2-S1)**	**p**
Alter [Jahren]	44,5 (37; 54)	50,5 (43; 59)	5 (5;6)	<0,01	45 (37; 54)	51 (43; 60)	5 (5;6)	<0,01	44 (37; 53)	50 (42; 59)	5 (5;6)	<0,01
Gewicht (kg)	75 (65; 84)	77 (67,5; 88,2)	-	<0,01	82 (77, 90)	84,4 (77,6; 94,2)	-	<0,01	65 (59, 73)	68,1 (60,9; 77)	-	<0,01
Größe (cm)	171 (165, 178)	170 (164, 177)	-	<0,01	178 (173, 182)	177 (173, 181)	-	<0,01	165 (161, 169)	164 (160, 168)	-	<0,01
BMI [kg/m²]	25,6 (23,2; 28,0)	26,4 (24,0; 29)	-	<0,01	26,6 (24,6; 28,7)	27,3 (25,4; 29,3)	-	<0,01	24,3 (22,2; 27,4)	25,4 (22,9; 28,5)	-	<0,01
LDL (mmol/l)	3,3 (2,8; 4,1)	3,5 (2,8; 4,0)	-	n.s.	3,7 (3,0; 4,2)	3,5 (3,0; 4,1)	-	n.s.	3,2 (2,5; 3,9)	3,4 (2,6; 4,0)	-	n.s.
HDL (mmol/l)	1,2 (0,9; 1,5)	1,5 (1,2; 1,7)	-	<0,01	1,0 (0,8; 1,2)	1,3 (1,1; 1,5)	-	<0,01	1,4 (1,1; 1,6)	1,6 (1,4; 1,8)	-	<0,01
$HBA1_C$ (%)	5,3 (4,9; 5,5)	5,3 (4,9; 5,5)	-	<0,01	5,2 (4,9; 5,5)	5,3 (5,0; 5,6)	-	<0,01	5,0 (4,7; 5,4)	5,2 (4,9; 5,5)	-	<0,01
Nichtraucher	120 (40,3)		-	-	48 (33.1 %)		-	-	72 (47,1 %)		-	-
Raucher	61 (20,5)		-	-	33 (22.8 %)		-	-	28 (18,3 %)		-	-
Ex-Raucher	117 (39,3)		-	-	64 (44.1 %)		-	-	53 (34,6 %)		-	-
Sportlich Aktiv	100 (33,6 %)	127 (42,6 %)	27 (6,9%)	<0,01	51 (35,2 %)	62 (42,7%)	9 (7,6%)	n.s.	49 (32,0 %)	65 (42,5 %)	16 (10,5%)	0,03
Sportlich inaktiv	198 (66,4 %)	171 (57,4 %)	-27 (-6,9%)	<0,01	94 (64,8 %)	83 (57,2%)	-9 (-7,6%)	n.s.	104 (68,0 %)	88 (57,5 %)	16 (10,5%)	0,03
Baecke SI	2,0 (1,8; 2,5)	-	-	-	2,3 (1,8; 2,5)	-	-	-	2,0 (1,8; 2,5)	-	-	-
Baecke LTI	3,3 (3,00; 3,8)	-	-	-	3,3 (3,0; 3,8)	-	-	-	3,5 (3,0; 3,8)	-	-	-
Baecke SI+LTI	5,4 (4,8; 6,0)	-	-	-	5,3 (4,8; 6,0)	-	-	-	5,5 (4,8; 6,0)	-	-	-
SBD (mmHg)	121,5 (112,5; 131,0)	127,5 (116,0; 139,0)	-	<0,01	127 (121; 137)	133,8 (124,5; 146,3)	-	<0,01	116,5 (108,5; 123,5)	120,5 (111,0; 132,0)	-	<0,01
DBD (mmHg)	79,0 (73,5; 84,0)	79,5 (72,5; 85,5)	-	n.s.	81,5 (77; 87,5)	82,5 (75,5; 88)	-	n.s.	77 (72; 82)	76,5 (71; 83)	-	n.s.
Hypertonie	44 (14.8%)	81 (27,2%)	37 (12,4%)	<0,01	34 (23,4 %)	61 (42,1 %)	27 (12,4%)	<0,01	10 (6,5 %)	20 (13,1 %)	10 (6,5%)	0,03
Baseline BAD [mm]	3,7 (3,2; 4,2)	3,6 (3,1; 4,1)	-0,2 (-0,3; 0,0)	<0,01	4,2 (3,9; 4,7)	4,0 (3,7; 4,4)	-0,2 (-0,4; -0,0)	<0,01	3,3 (3,0; 3,5)	3,1 (2,8; 3,4)	-0,1 (-0,3; 0,0)	<0,01
FMD [mm]	3,9 (3,4; 4,4)	3,8 (3,3; 4,3)	-0,1 (-0,4; 0,0)	<0,01	4,4 (4,2; 4,8)	4,3 (3,9; 4,6)	-0,2 (-0,4; 0,0)	<0,01	3,5 (3,2; 3,7)	3,3 (3,1; 3,6)	-0,1 (-0,3; 0,0)	<0,01
FMD %	5,6 (2,9; 8,0)	5,8 (3,2; 8,7)	0,3 (-2,8; 3,5)	n.s.	4,8 (2,6; 7,1)	5,2 (2,6; 7,7)	0,2 (-3,0; 3,4)	n.s.	6,3 (3,0; 9,1)	6,4 (4,1; 9,1)	0,4 (-2,7; 3,7)	n.s.
Leistung [Watt]	164 (132; 196)	164 (132; 196)	0.0 (-16; 16)	n.s.	196 (180; 244)	196 (172; 228)	0.0 (-16,0; 16,0)	n.s.	132 (116; 148)	132 (116; 148)	0.0 (-16,0; 16,0)	n.s.
peak VO_2 [ml/min]	2065 (1650; 2550)	1956,5 (1596; 2485)	-94 (-280; 116)	<0,01	2550 (2250; 2947)	2481 (2087; 2788)	-160 (-405; 151)	<0,01	1677 (1500; 1937)	1609 (1442; 1831)	-50,0 (-238; 100)	<0,01
VO_2@AT [ml/min]	1100 (900; 1300)	1000 (850, 1200)	-100 (-250.0; 50.0)	<0,01	1250 (1100; 1500)	1150 (950; 1300)	-100 (-300; 50)	<0,01	950 (850; 1100)	850 (750;1000)	-100,0 (-200; 50)	<0,01

	Gesantpopulation, N=298				Männer, N=145 (49%)				Frauen, N=153 (51%)			
	SHIP 1	**SHIP 2**	**Delta (S2-S1)**	**p**	**SHIP 1**	**SHIP 2**	**Delta (S2-S1)**	**p**	**SHIP 1**	**SHIP 2**	**Delta (S2-S1)**	**p**
VE/VCO_2 slope	24 (22; 27)	27 (25; 29)	3,0 (1,0; 5,0)	<0,01	24 (22; 26)	27 (25; 29)	3,0 (1,0; 5,0)	<0,01	24 (22; 27)	27 (25; 29)	2,0 (0,0; 4,0)	<0,01
VE/VCO_2@AT	26 (24; 28)	26 (25; 29)	0,0 (-1,0; 3,0)	<0,01	26 (24; 28)	26 (25; 28)	0.0 (-1,0; 2,0)	0,03	26 (24; 28)	26 (25; 29)	0,0 (-1,0; 3,0)	0,03
O_2-Puls [ml/Schlag]	12,9 (10,4; 15,7)	12,5 (10,2; 15,1)	-0,3 (-1,5; 0,7)	<0,01	15,7 (14,1; 17,9)	15,0 (13,8; 17,3)	-0,5 (-2,3; 0,7)	<0,01	10,5 (9,4; 12,0)	10,5 (9,3; 12)	-0,1 (-1,2; 0,6)	n.s.

Tabelle 4: deskriptive Datenübersicht der Gesamtpopulation und nach Geschlecht:

BMI (Body Mass Index), LDL (Low density Lipoprotein), HDL (High density Lipoprotein), HBA1c (Langzeitblutzucker), SBD (systolischer Blutdruck), DBD (diastolischer Blutdruck), Baseline BAD (Ausgangsdurchmesser A. brachiales), (Baecke SI (Index für die Sportliche Aktivitat), Baecke LTI (Index für die Freizeitaktivität), peak VO2 (peak Sauerstoffaufnahme), VO2@AT (Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle), VE/VCO2 slope

Ergebnisse nach Geschlecht

Bei den männlichen Probanden (n=145) verändert sich Gewicht, BMI sowie körperliche Aktivität analog zur Gesamtpopulation. Auch bei den weiblichen Probanden (n=153) ergibt sich das gleiche Bild. Allerdings ist die Abnahme an Inaktivität bei den Frauen signifikant und größer als bei den Männern (3,6 %). Auch der Baecke Score ist bei den Frauen mit 5,5 zu 5,3 Punkten etwas größer als bei Männern.

Auffälliger ist jedoch die Verteilung des Rauchverhaltens. Während bei den Frauen die Nichtraucher mit über 47 % die größte und die Raucher mit etwas über 18% die kleinste Gruppe stellen, ist bei den Männern die Nichtraucher Gruppe mit 33% kleiner, die Raucher mit 22 % größer und es gibt deutlich mehr Ex-Raucher.

Die Anzahl an Probanden, bei denen erhöhte Blutdruckwerte gemessen wurden, hat sich von 34 auf 61 bei den Männern und von 10 auf 20 verdoppelt. Betrachtet man die Lipoproteine, so hat sich das LDL in seiner Blutkonzentration von 3,7 auf 3,5 mmol/l verringert, wohingegen das HDL sich von 1,0 auf 1,3 mmol/l erhöht. Bei den Frauen steigt HDL signifikant. Das LDL verändert sich nicht signifikant.

Bei den Männern hat sich der Ausgangsdurchmesser der A. brachialis im Untersuchungszeitraum von 4,2 mm auf 4,0mm reduziert. Der Ausgangsdurchmesser in dieser Gruppe ist deutlich größer als bei den Frauen. Die reaktive Erweiterung ist von 4,4 mm auf 4,3 mm ebenfalls leicht zurückgegangen.

Bei den Frauen zeigen sich die gleichen Tendenzen. Der Baseline BAD sinkt von 3,3 mm auf 3,1 mm. Nach Stauung reduziert sich die FMD bei den Frauen von 3,5 mm auf 3,3 mm. Bei beiden Geschlechtern ist die Änderung von FMD% nicht signifikant.

Die spiroergometrischen Parameter verhalten sich analog zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation, wenn auch aufgrund der anatomischen und physiologischen Verhältnisse bei Männern über dem Niveau der Gesamtpopulation. Die max. Leistung bleibt mit 196 Watt bei Männern und 132 Watt bei Frauen unverändert, die Peak VO2 verschlechtern sich bei beiden Gruppen geringfügig. Ebenso verschlechtern sich die Indikatoren für die Atemeffizienz leicht. Einen Überblick gibt hier Tabelle 5.

Bei Betrachtung der Regressionsanalysen für die männlichen und weiblichen Probanden zeichnet sich ein ähnliches Ergebnis wie bei der Gesamtpopulation ab. Für den betrachteten Einfluss von Δ FMD bzw. Δ FMD % auf die eingeschlossenen CPET-Variablen konnten keine signifikanten Zusammenhänge aufgezeigt werden, wie aus Tabelle 5 ersichtlich ist. Dies gilt ebenso für die adjustierten Werte.

Männer						
ß Koeffizient (95% KI)	Δ Leistung [Watt]	Δ peak VO_2 [ml/min]	Δ VE/VCO_2 slope	Δ VE/VCO_2 @AT	Δ VO2@AT [ml/min]	Δ O_2-Puls [ml/Schlag]
Δ FMD% - unadjustiert	0,55 (-0,36; 1,45)	9,99 (-4,34; 24,31)	0,01 (-0,10; 0,13)	-0,04 (-0,14; 0,07)	3,32 (-8,30; 14,94)	0,07 (-0,02; 0,16)
Δ FMD% - volladjustiert *	0,65 (-0,24; 1,55)	10,80 (-3,29; 24,88)	-0,01 (-0,12; 0,11)	-0,05 (-0,16; 0,06)	3,52 (-8,28; 15,32)	0,08 (-0,01; 0,16)
Δ FMD – adjustiert für Baseline-BAD	7,03 (-17,41; 31,47)	216,83 (-172,90; 606,55)	1,08 (-1,97;4,13)	-0,63 (-3,50; 2,25)	92,21 (-221,24; 405,66)	1,95 (-0,42; 4,32)
Δ FMD – volladjustiert †	8,84 (-15,02; 32,69)	215,46 (-166,95; 597,88)	0,88 (-2,17; 3,93)	-0,76 (-3,62; 2,10)	117,89 (-199,13; 434,91)	1,90 (-0,40; 4,19)
Frauen						
ß Koeffizient (95% KI)	Δ Leistung [Watt]	Δ peak VO_2 [ml/min]	Δ VE/VCO_2 slope	Δ VE/VCO_2 @AT	Δ VO2@AT [ml/min]	Δ O_2-Puls [ml/Schlag]
Δ FMD% - unadjustiert	0,01 (-0,57; 0,60)	-2,09 (-11,36; 7,17)	0,01 (-0,09; 0,12)	0,04 (-0,07; 0,15)	-2,40 (-8,94; 4,14)	-0,03 (-0,08; 0,03)
Δ FMD% - volladjustiert *	0,10 (-0,68; 0,48)	-3,31 (-12,47; 5,85)	0,01 (-0,10; 0,12)	0,04 (-0,08; 0,15)	-2,80 (-9,39; 3,79)	-0,03 (-0,09; 0,02)
Δ FMD – adjustiert für Baseline-BAD	1,90 (-16,86; 20,66)	-35,38 (-331,09; 260,34)	0,67 (-2,78; 4,12)	0,85 (-2,74; 4,44)	-45,12 (-254,55; 164,31)	-0,72 (-2,51; 1,06)
Δ FMD – volladjustiert †	-0,97 (-19,44; 17,50)	-64,63 (-356,26; 226,99)	0,52 (-2,97; 4,01)	0,78 (-2,85; 4,41)	-53,37 (-263,65; 156,92)	-0,77 (-2,56; 1,01)

Tabelle 5: Ergebnisse der multiplen Regression für Männer und Frauen
β-Koeffizienten im 95% Konfidenzintervall für die Assoziation zwischen Δ FMD% bzw. Δ FMD (SHIP2-SHIP1) und Δ CPET (SHIP2-SHIP1),* adjustiert für: Alter SHIP1, Geschlecht, Größe, Gewicht, Rauchstatus, körperliche Aktivität (Baecke LTI+SI zu SHIP-1)
† adjustiert für Alter SHIP1, Baseline-BAD, Geschlecht, Größe, Gewicht, Rauchstatus, körperliche Aktivität (Baecke LTI+SI zu SHIP-1)

Ergebnisse nach Rauchstatus

In diese Gruppe gehören die Daten von 120 Nichtrauchern (40% Männer), 61 Rauchern (54,1% Männer) und 117 Ex-Raucher (54,7% Männer). Neben dem signifikant geringeren Männeranteil bei Nichtrauchern, liegt auch das mediane Alter der Raucher mit 41 Jahren unter dem Schnitt der Ex-Raucher (47 Jahre). Das Gewicht, die Körpergröße und der BMI entwickeln sich analog zur Gesamtpopulation.

Die Zahl der körperlich Inaktiven Nichtraucher und Raucher verändert sich nicht signifikant. Im Gegensatz dazu sinkt die Zahl der inaktiven Ex-Raucher um 11,1%.

Der Baecke Score (LTI + SI) liegt mit fünf Punkten bei Rauchern signifikant unter dem Niveau der Ex-Raucher und Nichtraucher (je 5,5 Punkte).

Die Anzahl an Probanden, bei denen zu hoher Blutdruck festgestellt wurde, steigt signifikant von 8 auf 18 bei Rauchern bzw. von 19 auf 37 bei Ex-Rauchern. Bei Nichtrauchern gibt es hier keine signifikante Änderung. Bei den Lipoproteinen gibt es leichte Verbesserungen für HDL, während LDL relativ konstant bleibt.

In der Rauchergruppe liegt der Ausgangsgefäßdurchmesser der A. Brachiales im Median mit 3,7 mm (SHIP-1) bzw. 3,6 mm (SHIP-2) über dem der Nichtrauchern mit 3,5 mm (SHIP-1) und 3,3 mm (SHIP-2). Bei den Ex-Rauchern reduziert sich der BAD von 3,9 mm auf 3,7 mm. Die absolute reaktive Erweiterung FMD sinkt bei Rauchern und Ex-Rauchern analog zu den Nichtrauchern. Bei der FMD% lässt sich bei Rauchern und Ex-Rauchern wie schon in der Gesamtpopulation eine nicht signifikante Verbesserung zu SHIP-2 feststellen. Im Unterschied dazu sinkt bei den Nichtrauchern auch die prozentuale Erweiterung (FMD%) von 6% auf 5,5%, allerdings nicht signifikant.

In der Spiroergometrie bleibt die maximale Leistung bei Nichtrauchern und Rauchern konstant, während sich peak VO2 und VO2@AT leicht verschlechtern. Die Atemökonomie verschlechtert sich nur unwesentlich. Auch die CPET-Parameter für Ex-Raucher verändern sich kaum im Zeitverlauf. Die deskriptiven Daten für die Gruppen sind in Tabelle 6 dargestellt. Einen Vergleicht nach Rauchstatus für die Änderungen der betrachteten Parameter gibt Tabelle 7.

	Nichtraucher, N=120, davon Männer 48 (40%)				Raucher, N=61, davon Männer 33 (54,1 %)				Ex-Raucher, N= 117, davon Männer 64 (54.7%)			
	SHIP 1	**SHIP 2**	**Delta (S2-S1)**	**p**	**SHIP 1**	**SHIP 2**	**Delta (S2-S1)**	**p**	**SHIP 1**	**SHIP 2**	**Delta (S2-S1)**	**p**
Alter [Jahren]	44 (35; 53)	50 (41; 59)	5 (5;6)	<0,01	41 (35;47)	48 (41; 54)	5 (5;6)	<0,01	47 (40; 57)	53 (47; 62)	5 (5;6)	<0,01
Gewicht (kg)	71 (62; 80)	74.2 (64,9; 84,1)	-	<0,01	80 (68;85)	78 (69; 84)	-	0,03	80 (65; 85)	80 (72; 91)	-	<0,01
Größe (cm)	16,5 (164; 177,5)	170 (164; 177)	-	<0,01	171 (166; 178)	171 (164; 177)	-	<0,01	173 (166; 179)	171 (165; 178)	-	<0,01
BMI [kg/m²]	24,9 (22,9; 27,4)	25,9 (23,1 28,7)	-	<0,01	26 (24,3;28,1)	26,4 (24,8; 28,3)	-	n.s.	26,2 (23,6; 28,7)	27,3 (24,6; 29,4)	-	<0,01
LDL (mmol/l)	3,3 (2,7; 4,2)	3,5 (2,7; 4,1)	-	n.s.	3,4 (2,8;4,1)	3,4 (2,9; 4,1)	-	n.s.	3,4 (3,0; 4,1)	3,5 (2,8; 4,0)	-	n.s.
HDL (mmol/l)	1,2 (1,0; 1,5)	1,5 (1,3; 1,8)	-	<0,01	1,1 (0,9;1,4)	1,3 (1,1; 1,7)		<0,01	1,1 (0,9; 1,4)	1,5 (1,3; 1,8)	-	<0,01
$HBA1_c$ (%)	5,1 (4,8; 5,4)	5.2 (4,9; 5,5)	-	<0,01	5,2 (4,9;5,4)	5,3 (5,0; 5,6)	-	<0,01	5,1 (4,9; 5,5)	5,3 (5,0; 5,6)	-	<0,01
Sportlich Aktiv	40 (32,8 %)	49 (40,2 %)	9 (7,4%)	n.s.	17 (27,9 %)	22 (36,1 %)	5 (8,2%)	n.s.	43 (36,8 %)	56 (47,9 %)	13 (11,1%)	n.s.
Sportlich inaktiv	82 (67,2 %)	73 (59,8 %)	9 (7,4%)	n.s.	44 (72,1 %)	39 (63,9 %)	5 (8,2%)	n.s.	74 (63,3 %)	61 (52,1 %)	13 (11,1%)	n.s.
Baecke SI	2,3 (1,8; 2,5)	-	-	-	2,0 (1,8; 2,3)	-	-	-	2,3 (1,8; 2,5)	-	-	-
Baecke LTI	3,3 (3,0; 3,8)	-	-	-	3,3 (2,8; 3,5)	-	-	-	3,3 (3,0; 3,8)	-	-	-
Baecke SI+LTI	5,5 (4,8; 6,1)	-	-	-	5,0 (4,5; 5,8)	-	-	-	5,5 (4,8; 6,3)	-	-	-
SBD (mmHg)	121 (111; 131)	125 (115; 137)	-	<0,01	122 (112; 130)	128 (115; 138)	-	0,04	123 (117; 135)	130 (118; 142)	-	<0,01
DBD (mmHg)	78 (72; 83)	78 (72; 85)	-	n.s.	79 (74;84)	79 (71; 85)	-	n.s.	80,5 (75,5; 85,5)	81 (75; 87)	-	n.s.
Hypertonie	17 (14,2 %)	26 (21,7 %)	-	n.s.	8 (13,1 %)	18 (29,5 %)	-	0,01	19 (16,2 %)	37 (31,6 %)	-	<0,01
Baseline BAD [mm]	3,5 (3,1; 4,1)	3,3 (3,0; 4,0)	-0,1 (-0,3; 0,0)	<0,01	3,7 (3,4; 4,2)	3,6 (3,2; 4,0)	-0,2 (-0,5; 0,0)	<0,01	3,9 (3,3; 4,3)	3,7 (3,1; 4,1)	-0,2 (-0,4; 0,0)	<0,01
FMD [mm]	3,7 (3,4; 4,3)	3,6 (3,2; 4,2)	-0,1 (-0,2; 0,0)	<0,01	3,9 (3.6;4.5)	3,7 (3,4; 4,2)	-0,1 (-0,4;-0,0)	<0,01	4,2 (3,5; 4,4)	3,9 (3,3; 4,4)	-0,2 (-0,4;0,0)	<0,01
FMD %	6,0 (3,2; 8,7)	5,5 (3,5; 8,7)	-0,3 (-2,9; 3,2)	n.s.	4,8 (2,8; 6,3)	6,0 (3,2; 8,6)	0,9 (-2,5; 4,5)	n.s.	5,7 (2,8; 8,3)	5,8 (3,2; 8,5)	0,1 (-3,0; 3,4)	n.s.
Leistung [Watt]	164 (132; 212)	164 (116; 196)	0,0 (-16,0; 16,0)	n.s.	164 (132; 196)	148 (132; 196)	0 (-16; 16)	n.s.	164 (132; 196)	172 (132; 196)	0 (-16; 16)	n.s.
peak VO_2 [ml/min]	1970 (1600; 2510)	1897 (1500; 2493)	-150,5(-282,5; 100)	<0,01	2150 (1700;2500)	1823 (1609;2402)	-101 (-249; 119)	<0,01	2154 (1702;2600)	2063 (1660;2500)	-39 (-294; 128)	n.s.
VO_2@AT [ml/min]	1075 (900;1300)	950 (800;1125)	-100,0 (-250,0; 50,0)	<0,01	1050 (900; 1250)	950 (800; 1150)	-100 (-250; 50)	<0,01	1150 (900;1350)	1100(900;1250,0)	-50 (-250; 100)	<0,01

	Nichtraucher, N=120, davon Männer 48 (40%)				Raucher, N=61, davon Männer 33 (54,1 %)				Ex-Raucher, N= 117, davon Männer 64 (54.7%)			
	SHIP 1	**SHIP 2**	**Delta (S2-S1)**	**p**	**SHIP 1**	**SHIP 2**	**Delta (S2-S1)**	**p**	**SHIP 1**	**SHIP 2**	**Delta (S2-S1)**	**p**
VE/VCO_2 slope	23 (21; 26)	26 (24; 28)	2,0 (1,0; 4,0)	<0,01	24 (22;27)	27 (26; 29)	3 (0; 5)	<0,01	24 (22; 27)	27 (25; 29)	3(1; 5)	<0,01
VE/VCO_2@AT	25 (24; 27)	26 (24; 28)	1,0(-1,0; 2,0)	0,01	27 (26;29)	27 (25; 30)	0,0 (-2; 3)	n.s.	26 (24; 29)	27 (25; 29)	0,0(-2; 3)	n.s.
O_2-Puls [ml/Schlag]	12,0 (10; 15,5)	11,8 (9,9; 14,8)	-0,3 (-1,5; 0,5)	<0,01	13,3 (10,6; 15,4)	12,5 (10,3; 14,7)	0,0 (-2,0; 0,9)	n.s.	13,6 (10,5; 16,6)	13,2 (11; 15,6)	-0,2 (-1,6; 0,9)	n.s.

Tabelle 6: deskriptive Übersicht nach Rauchstatus:

BMI (Body Mass Index), LDL (Low density Lipoprotein), HDL (High density Lipoprotein), HBA1c (Lanzeitblutzucker), SBD (systolischer Blutdruck), DBD (diastolischer Blutdruck), Baseline BAD (Ausgangsdurchmesser Arteria brachiales), (Baecke SI (Index für die Sportliche Aktivität), Baecke LTI (Index für die Freizeitaktivität), peak VO_2 (peak Sauerstoffaufnahme), VO_2@AT (Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle), VE/VCO_2 slope (Kurvenanstieg des Atemäquivalent für Kohlendioxid), VE/VCO2@AT (Atemäquivalent für Kohlendioxid an der Anaeroben Schwelle), O_2-Puls (Sauerstoff-Puls)

	Nichtraucher	Raucher	Exraucher	p
Männer	48 (40 %)	33 (54,1 %)	64 (54,7 %)	0,049
Alter [Jahren]	44 (35; 53)	41 (35;47)	47 (40; 57)	<0,001
Gewicht (kg)	71 (62; 80)	80 (68;85)	80 (65; 85)	0,007
Größe (cm)	169,5 (164; 177,5)	171 (166; 178)	173 (166; 179)	n.s.
BMI [kg/m²]	24,9 (22,9; 27,4)	26 (24,3;28,1)	26,2 (23,6; 28,7)	0,022
sportlich Aktiv	40 (30,3 %)	17 (27,9 %)	43 (36,8 %)	n.s.
sportlich Inaktiv	80 (66,7 %)	44 (72,1 %)	74 (63,3 %)	
Baecke: SI + LTI	5,5 (4,8; 6,1)	5,0 (4,5; 5,8)	5,5 (4,8; 6,3)	n.s.
SBD (mmHg)	121(111; 131)	122(112; 130)	123 (117; 135)	n.s.
DBD (mmHg)	78 (72; 83)	79(74;84)	80,5 (75,5; 85,5)	0,049
Hypertonie	17 (14,2 %)	8 (13,1 %)	19 (16,2 %)	n.s.
Δ Baseline BAD [mm]	-0,12(-0,26; 0,03)	-0,17(-0,45; 0,01)	-0,21(-0,37; -0,004)	n.s.
Δ FMD [mm]	-0,10(-0,25; 0,05)	-0,13(-0,42;-0,02)	-0,17(-0,39; -0,01)	n.s.
Δ FMD %	-0,25(-2,95; 3,22)	0,86(-2,47; 4,52)	0,41(-3,02; 3,43)	n.s.
Δ peak VO_2 [ml/min]	-150,5 (-282,5; 100)	-101 (-249; 119)	-39 (-294; 128)	n.s.
Δ VO_2@AT	-100 (-250; 50)	-100 (-250;50)	-50 (-250; 100)	n.s.
Δ VE/VCO_2@AT [ml/min]	1 (-1; 2)	0 (-2;3)	0 (-2; 3)	n.s.
Δ O_2-Pulse [ml/beat]	-0,3 (-1,5; 0,5)	0 (-2;0,9)	-0,2 (-1,6; 0,9)	n.s.
Δ VE vs. VCO_2 slope	2 (1; 4)	3 (0; 5)	3 (1; 5)	n.s.
Δ Leistung [Watt]	0 (-16; 16)	0 (-16;16)	0 (-16; 16)	n.s.
LDL (mmol/l)	3,3 (2,7; 4,2)	3,4 (2,8;4,1)	3,5 (2,8; 4,0)	n.s.
HDL (mmol/l)	1,2 (1,0; 1,5)	1,1 (0,9;1,4)	1,5 (1,3; 1,8)	n.s.
HBA1C (%)	5,1 (4,8; 5,4)	5,2 (4,9;5,4)	5,3 (5,0; 5,6)	n.s.
Follow-up Zeit [Jahren]	5 (5; 6)	5 (5; 6)	5 (5; 6)	n.s.

Tabelle 7: deskriptive Übersicht in Abhängigkeit vom Rauchstatus:

BMI (Body Mass Index), LDL (Low density Lipoprotein), HDL (High density Lipoprotein), HBA1c (Lanzeitblutzucker), SBD (systolischer Blutdruck), DBD (diastolischer Blutdruck), Baseline BAD (Ausgangsdurchmesser Arteria brachiales), (Baecke SI (Index für die Sportliche Aktivität), Baecke LTI (Index für die Freizeitaktivität), peak VO_2 (peak Sauerstoffaufnahme), VO_2@AT (Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle), VE/VCO_2 slope (Kurvenanstieg des Atemäquivalent für Kohlendioxid), VE/VCO2@AT (Atemäquivalent für Kohlendioxid an der Anaeroben Schwelle), O_2-Puls (Sauerstoff-Puls)

Die Regressionsanalyse zeigt für den untersuchten Zusammenhang bei Nichtrauchern eine signifikante positive Assoziation zwischen Δ FMD% und Δ Leistung mit einem β-Koeffizienten [β] = 0,85 (95%-Konfidenzintervall [95%-KI]- 0,01; 1,70). Im für Alter SHIP1, Geschlecht, Größe, Gewicht, Rauchstatus, körperliche Aktivität (Baecke LTI+SI zu SHIP-1) adjustierten Modell bleibt der Zusammenhang signifikant β = 0,98, 95%-KI 0,14; 1,82.

Eine noch stärkere signifikante Assoziation zeigt sich für den Zusammenhang zwischen Δ FMD (absolut) und Δ Leistung. Nach Adjustierung für den Ausgangsdurchmesser, β = 26,80, 95%-KI 3,44; 50,16, sowie volladjustiert (Alter SHIP-1, Ausgangsdurchmesser, Geschlecht, Größe, Gewicht, Rauchstatus, Baecke Score LTI+SI), β = 33,11, 95%-KI 9,81; 56,41.

Auch für den Zusammenhang Δ FMD% mit Δ peak VO_2 zeigt sich eine signifikante positive Assoziation, (β = 13,12, 95%-KI 0,86; 25,37). Nach Adjustierung lässt sich diese Assoziation jedoch nicht mehr signifikant nachvollziehen. Siehe dazu Tabelle 9.

Ebenfalls signifikant ist der β-Koeffizient für den Zusammenhang von Δ FMD (absolut) und Δ peak VO_2, β = 375,92, 95%-KI 36,23; 715,62. Nach Adjustierung für alle definierten Parameter: β = 379,23, 95%-KI 14,86; 743,59.

In der Gruppe der Raucher ergeben die Regressionsanalysen einen signifikanten Zusammenhang von Δ FMD adjustiert für den Baseline BAD mit der Veränderung des O_2-Puls (Δ O_2-Puls), β = 4,40 (95%-KI 0,55; 8,26). Dieser Zusammenhang war auch im voll-adjustierten Modell signifikant (ß = 4,43; 95%-KI 0,44; 8,42).

Bei den Ex-Rauchern zeigte sich ein negativer signifikanter Zusammenhang von Δ FMD mit der Veränderung der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben schwelle (Δ VO2@AT) im adjustierten Modell (β = -338,31; 95%-KI -667,95; -8,67). Ansonsten konnten keine signifikanten Zusammenhänge nachgewiesen werden (siehe Tabelle 9).

ß Koeffizient (95% KI)	Δ Leistung [Watt]	Δ peak VO_2 [ml/min]	Δ VE/VCO_2 slope	Δ VE/VCO_2 @AT	Δ VO2@AT [ml/min]	Δ O_2-Puls [ml/Schlag]
Δ FMD%- unadjustiert	**0,85 ‡** **(0,01; 1,70)**	**13,12 ‡** **(0,86; 25,37)**	-0,00 (-0,12; 0,11)	-0,03 (-0,14; 0,08)	9,36 (-1,57; 20,30)	0,05 (-0,02; 0,13)
Δ FMD%- volladjustiert *	**0,98 ‡** **(0,14; 1,82)**	12,86 (-0,17; 25,89)	0,01 (-0,10; 0,13)	-0,02 (-0,14; 0,09)	9,11 (-2,73; 20,60)	0,06 (-0,02; 0,13)
Δ FMD–adjustiert für Baseline-BAD	**26,80 ‡** **(3,44; 50,16)**	**375,92 ‡** **(36,23; 715,62)**	0,30 (-2,91; 3,51)	-0,98 (-3,98; 2,03)	280,52 (-23,32; 584,37)	1,84 (-0,12; 3,80)
Δ FMD–volladjustiert †	**33,11 ‡** **(9,81; 56,41)**	**379,23 ‡** **(14,86; 743,59)**	0,41 (-2,85; 3,66)	-0,87 (-4,09; 2,35)	273,56 (-48,62; 595,75)	1,88 (-0,21; 3,97)

Tabelle 8: Ergebnisse der multiplen Regression für Nichtraucher
β-Koeffizienten im 95% Konfidenzintervall für die Assoziation zwischen Δ FMD% bzw. Δ FMD (SHIP2-SHIP1) und Δ CPET (SHIP2-SHIP1),* adjustiert für: Alter SHIP1, Geschlecht, Größe, Gewicht, Rauchstatus, körperliche Aktivität (Baecke LTI+SI zu SHIP-1)
† adjustiert für Alter SHIP1, Baseline-BAD, Geschlecht, Größe, Gewicht, Rauchstatus, körperliche Aktivität (Baecke LTI+SI zu SHIP-1); ‡ $p < 0,05$

Raucher						
ß Koeffizient (95% KI)	**Δ Leistung [Watt]**	**Δ peak VO_2 [ml/min]**	**Δ VE/VCO_2 slope**	**Δ VE/VCO_2 @AT**	**Δ VO2@AT [ml/min]**	**Δ O_2-Puls [ml/Schlag]**
Δ FMD% - unadjustiert	0,63 (-0,44; 1,70)	6,74 (-13,11; 26,59)	-0,02 (-0,20; 0,17)	0,07 (-0,12; 0,26)	3,44 (-8,03; 14,91)	0,10 (-0,03; 0,24)
Δ FMD% - volladjustiert *	0,74 (-0,38; 1,86)	7,82 (-13,55; 29,20)	-0,04 (-0,23; 0,16)	0,05 (-0,14; 0,24)	2,48 (-9,72; 14,68)	0,12 (-0,02; 0,26)
Δ FMD – adjustiert für Baseline-BAD	4,23 (-28,38; 36,83)	306,24 (-305,93; 918,41)	-0,25 (-5,93; 5,42)	0,49 (-5,18; 6,16)	174,58 (-156,99; 506,15)	**4,40 ‡ (0,55; 8,26)**
Δ FMD – volladjustiert †	1,05 (-32,23; 34,32)	314,34 (-344,24; 972,92)	-0,43 (-6,32; 5,45)	0,26 (-5,26; 5,79)	149,01 (-201,42; 499,44)	**4,43 ‡ (0,44; 8,42)**

Ex-Raucher						
ß Koeffizient (95% KI)	**Δ Leistung [Watt]**	**Δ peak VO_2 [ml/min]**	**Δ VE/VCO_2 slope**	**ΔVE/VCO_2 @AT**	**Δ VO2@AT [ml/min]**	**Δ O_2-Puls [ml/Schlag]**
Δ FMD% - unadjustiert	-0,38 (-1,26; 0,49)	-4,97 (-19,13; 9,18)	0,02 (-0,11; 0,15)	0,00 (-0,13; 0,14)	-8,90 (-19,69; 1,88)	-0,05 (-0,13; 0,04)
Δ FMD% - volladjustiert*	-0,46 (-1,32; 0,39)	-5,69 (-19,19; 7,82)	0,01 (-0,12; 0,14)	-0,01 (-0,15; 0,12)	-10,94 (-21,71; -0,16)	-0,05 (-0,14; 0,03)
Δ FMD – adjustiert für Baseline-BAD	-16,59 (-42,83; 9,66)	-207,66 (-636,22; 220,91)	1,61 (-2,39; 5,61)	0,78 (-3,23; 4,80)	-260,56 (-587,81; 66,69)	-1,91 (-4,51; 0,70)
Δ FMD – volladjustiert †	-17,58 (-43,50; 8,35)	-210,05 (-623,15; 203,04)	1,20 (-2,87; 5,26)	0,35 (-3,72; 4,41)	**-338,31 ‡ (-667,95; -8,67)**	-1,96 (-4,49; 0,57)

Tabelle 9: Ergebnisse der multiplen Regression für Raucher und Ex-Raucher
β-Koeffizienten im 95% Konfidenzintervall für die Assoziation zwischen Δ FMD% bzw. Δ FMD (SHIP2-SHIP1) und Δ CPET (SHIP2-SHIP1),* adjustiert für: Alter SHIP1, Geschlecht, Größe, Gewicht, Rauchstatus, körperliche Aktivität (Baecke LTI+SI zu SHIP-1)
† adjustiert für Alter SHIP1, Baseline-BAD, Geschlecht, Größe, Gewicht, Rauchstatus, körperliche Aktivität (Baecke LTI+SI zu SHIP-1); ‡ $p < 0,05$

Diskussion

Interpretation der Ergebnisse

In der Analyse des Einflusses der Veränderung der FMD auf verschiedene Parameter der kardiopulmonalen Belastbarkeit konnten in unserer Untersuchung 298 gesunde Probanden, d.h. ohne relevante kardiopulmonale Erkrankungen, eingeschlossen werden. Wir haben die Veränderung der zu Beginn definierten Parameter über einen Zeitraum von 5 (+/-1) Jahren betrachtet und für verschiedene Subgruppen analysiert. Als wichtigste Ergebnisse unserer Arbeit wurden dabei in der Subgruppe der Nichtraucher in den nichtadjustierten Modellen der Regressionsanalyse signifikante positive Assoziationen zwischen Δ FMD% bzw. Δ FMD mit Δ Leistung und Δ peak VO_2 gefunden. Nach Adjustierung für Alter zu Baseline, Geschlecht, Größe, Gewicht, Rauchstatus, körperliche Aktivität nach dem Baecke-Score und Ausgangsdurchmesser (nur für FMD, nicht FMD%), verstärkten sich hier die positiven Assoziationen für den Zusammenhang von Δ FMD% bzw. Δ FMD mit Δ Leistung. Betrachtet man den Zusammenhang mit der maximal gemessenen Sauerstoffaufnahme (Δ peak VO_2), so zeigt sich nur für Δ FMD eine positive signifikante Assoziation, während der Zusammenhang zwischen Δ FMD% und Δ peak VO_2 nicht mehr statistisch signifikant ist.

Die Bedeutung lässt sich wie folgt interpretieren. Eine Abnahme der FMD von der Ausgangs- bis zur Follow-Up Untersuchung um einen mm ist assoziiert mit einer durchschnittlichen Abnahme der erreichten Leistung auf dem Fahrradergometer (adjustiert) um 33.11 Watt (Δ Leistung) und eine Abnahme der Sauerstoffaufnahme von 379.23 ml/min (Δ peak VO_2). Wenn sich Δ FMD% um 1 % verringert, sinkt auch die Leistung über die Zeit im Mittel um 0,98 Watt (adjustiert).

Es konnte also nachgewiesen werden, dass Veränderungen der Endothelfunkion mit Alterationen der Kardiopulmonalen Belastbarkeit vergesellschaftet sind und dies unabhängig von Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht ist. Die Verschlechterung der FMD im Zeitverlauf ist also assoziiert mit einer Verschlechterung der Leistung in Watt und Sauerstoffaufnahme in ml/min im CPET. Dies gilt für Nichtraucher. Für die Gesamtpopulation, sowie für die Subgruppen der Raucher, Ex-Raucher, Männer und Frauen zeigten die Regressionsanalysen für den untersuchten Zusammenhang von Δ FMD% bzw. Δ FMD mit den Paramatern der Spiroergometrie nur inkonsistente oder nichtsignifikante Assoziationen.

Dies deckt sich im Wesentlichen mit den theoretischen Vorbetrachtungen. Endothelfunktion und Blutfluss limitieren die körperliche Belastbarkeit. Chung et al. stellten bei Probanden mit kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Diabetes oder Adipositas, eine Verbindung zwischen stärkerem Blutfluss, damit einhergehendem höherem Scheer Stress und daraus resultierender adaptiver Vergrößerung des Gefäßdurchmessers her. Sie werteten dies als Anpassungsprozesse an einen höheren Bedarf an Sauerstoff [15]. Auch bei Sportlern lassen sich größere Gefäßdurchmesser finden

als bei untrainierten gleichaltrigen Personen [70]. Dies lässt darauf schließen, dass Athleten eine höhere muskuläre Blutflusskapazität und damit eine bessere FMD zur Verfügung steht. Die prozentuale Erweiterung der Gefäßdurchmesser postokklusiv (FMD%) ist dagegen bei jungen Menschen unabhängig vom Trainingsstatus auf einem ähnlichen Niveau. Dies zeigt eine Metaanalyse, in der die Ausgangsdurchmesser und die FMD% bei jungen Männern und Frauen (<40) und älteren (>50) Athleten, sowie altersgematchten gesunden Kontrollen, untersucht wurden. Es zeigen sich außerdem größere Ausgangsdurchmesser bei älteren Probanden, unabhängig ob Athlet oder Kontrolle. Vergleicht man jedoch die Gruppe der Athleten mit den Kontrollen, so ergeben sich bei den jungen Athleten höhere Ausgangsdurchmesser (Baseline BAD) mit ähnlich guter FMD%, bei älteren jedoch gleiche Ausgangsdurchmesser (Baseline BAD) mit besserer FMD% [56]. Unterschiede in der Fähigkeit zur reaktiven Gefäßerweiterung (FMD und FMD%) scheinen sich demzufolge unabhängig vom Trainingsstatus erst mit zunehmendem Alter zu manifestieren, was auf eine altersabhängige Verschlechterung der Endothelfunktion hindeutet. Dies deckt sich auch weitestgehend mit den Daten unserer Arbeit, wobei sich die FMD (-0,1mm) und FMD% (-0,25%) ebenso wie die untersuchten CPET Parameter bei Nichtrauchern, mit Ausnahme der Leistung in Watt, im Untersuchungszeitraum verschlechtern.

Abbauprozesse und die damit verbundene Verschlechterung der FMD lassen sich jedoch durch körperliches Training verlangsamen [4, 55, 56, 69, 85]. Bekanntermaßen nimmt auch die kardiopulmonale Belastbarkeit physiologisch mit dem Alter ab. Dies spiegelt sich zum Beispiel im Wunsch vieler älterer Menschen ebenerdig zu wohnen wieder, da Treppen zunehmend eine Herausforderung darstellen. Ursachen dafür finden sich zum Beispiel im strukturellen Abbau des muskuloskelettalen Systems, vor allem durch körperliche Inaktivität [2]. Trinity et al. konnten auch einen Zusammenhang zwischen verminderter kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit im Alter und erhöhtem oxidativen Stress finden [76]. Hinzu kommen voranschreitende kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankungen.

Unsere Ergebnisse in der Subgruppe der Nichtraucher passen auch zu den eingangs erwähnten Studienergebnissen von Heffernan et al., welche im Querschnitt einen Zusammenhang zwischen endothelialer Dysfunktion bei Patienten mit Thoraxschmerzen und verminderter Leistungsfähigkeit in der Ergometrie gefunden haben. Auch bei den 29 untersuchten Rauchern ließ sich hier eine positive Assoziation zwischen FMD und Übungszeit in der Fahrradergometrie finden [30].

Patel et al. konnte in einer Untersuchung bei 105 gesunden Frauen eine positive Korrelation zwischen Endothelfunktion, gemessen mittels FMD, und kardiopulmonaler Belastbarkeit, gemessen mittels Übungszeit auf dem Ergometer, feststellen [65]. Hinzu kommt die bereits mit SHIP-Daten durchgeführte Untersuchung von Gläser et al.. Hier wurde ebenfalls die FMD-Methode verwendet und mit Parametern der Spiroergometrie wie max. Sauerstoffaufnahme, Atemäquivalent für O_2 und

CO_2 sowie dem Sauerstoffpuls im Querschnitt verglichen. Dabei konnte eine inverse Assoziation zwischen Endothelfunktion und Parametern der Atemökonomie bei Rauchern gefunden werden. Allerdings zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen Endothelfunktion und kardiopulmonaler Belastbarkeit für die Gruppe der Nichtraucher [25]. Es muss an dieser Stelle aber betont werden, dass es sich bei den genannten Arbeiten um Querschnittstudien handelt. Daher können hier keine endgültigen Schlussfolgerungen über die Veränderungen der untersuchten Parameter im Zeitverlauf, wie sie in dieser Arbeit untersucht wurden, gezogen werden. Interessant ist aber die Frage, warum bei der Arbeit von Gläser et al. keine Assoziationen zwischen FMD und max. Sauerstoffaufnahme oder Sauerstoffaufnahme an der aeroben Schwelle bei Nichtrauchern gefunden wurden. Dies wurde so interpretiert, dass die NO-abhängige Endothelfunktion nur einen untergeordneten Einfluss auf die kardiopulmonale Belastbarkeit hat. Allerdings wurde in der Arbeit von Gläser et al. z.B. nicht die maximal erreichte Leistung zur Analyse herangezogen [25]. Zusammenfassend weist die Literatur sowie die Ergebnisse unserer Arbeit darauf hin, dass Veränderungen der Endothelfunktion, gemessen mittels FMD, mit Veränderungen der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, gemessen mittels Spiroergometrie, assoziiert sind.

Es zeigt sich jedoch auch, dass dies offenbar nicht für die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle gilt, welche ein Maß für die aerobe Leistungsfähigkeit ist [63]. Da die aerobe Leistungsfähigkeit begrenzt ist durch das Energie- und Sauerstoffangebot im Muskel, weist dieses Ergebnis auf eine untergeordnete Rolle der Endothelfunktion hin. Pulmonale und mikrozirkulatorische Faktoren scheinen hier stärker limitierend zu wirken.

In unserer Arbeit ergibt sich bei den aktuellen Rauchern eine signifikante positive Assoziation zwischen Δ FMD und Δ O_2-Puls, sowohl im nichtadjustierten wie auch im adjustierten Modell. Wenn sich die FMD um 1 mm verschlechtert, sinkt der Sauerstoffpuls in beiden Modellen um etwa 4,4ml/ Schlag. Eine Verschlechterung der Endothelfunktion scheint also Auswirkungen auf die Veränderung der Effektivität des Sauerstofftransportes zu haben, was sich mit den theoretischen Überlegungen deckt, wonach endotheliale Dysfunktion mit einem verminderten Sauerstoffangebot im Muskel einhergeht. Für die anderen untersuchten Parameter, insbesondere Leistung in Watt und maximale Sauerstoffaufname (peak VO_2), konnten keine signifikanten Assoziationen nachgewiesen werden.

Es stellt sich daher die Frage, warum die Assoziationen in unserer Analyse für die letztgenannten Parameter nur in der Nichtrauchergruppe gefunden wurden. Ziel unserer Untersuchung war es letztlich auch den Einfluss des Rauchens genauer zu evaluieren. Daher muss zunächst diskutiert werden, welche Unterschiede zwischen den Nichtrauchern und den anderen untersuchten Subgruppen bestehen und welchen Einfluss der Nikotinkonsum selbst auf FMD und Kardiopulmonale Leistungsfähigkeit hat.

Bei den Nichtrauchern fällt zunächst auf, dass der Anteil der Frauen (60%) deutlich höher war als der der Männer (40%). In Bezug auf die Raucher hingegen ist das Verhältnis deutlich zugunsten der Männer, hier liegt der Anteil der Männer bei 54%. Schaut man sich die deskriptiven Daten an, so haben Frauen im Median geringere FMD-Werte (3,5mm zu 3,9mm bei Männern in SHIP-1) und im Median auch eine geringere Belastbarkeit im CPET (Leistung 132 Watt zu 196 Watt und peak $VO_2$1677ml/min zu 2550ml/min bei Männern). Durch solche physiologischen Unterschiede kann es unter Umständen bei ungleicher Verteilung innerhalb der Subgruppen zu einem Geschlechterbias kommen. Daher ist es wichtig, solche Unterschiede in der Regressionsanalyse zu berücksichtigen.

Hinzu kommt ein signifikanter Altersunterschied zwischen den Gruppen. Ex-Raucher und Nichtraucher sind im Schnitt älter als Raucher. Außerdem war der Baecke Score mit 5,5 Punkten bei Nichtrauchern am höchsten von allen Gruppen, was den Schluss zulässt, dass sie zumindest in SHIP-1 körperlich weniger inaktiv waren, als die Probanden in den anderen Subgruppen.

Insgesamt zeigt sich auch eine Zunahme an Gewicht und damit einhergehend eine Zunahme des BMI. Dabei konnte gezeigt werden, dass Übergewicht mit größeren Gefäßdurchmessern und schlechterer FMD assoziiert ist [28], was sich wiederum negativ auf die FMD auswirkt.

In unseren Regressionsmodellen für die Assoziationen zwischen den FMD und CPET Variablen wurde daher für die beschriebenen Einflussfaktoren Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht sowie die körperliche Aktivität adjustiert, um auch diese potentiellen Einflüsse zu korrigieren. Dabei zeigte sich, dass sich die Ergebnisse der Regressionsanalysen für den Zusammenhang der Veränderung der FMD und den Parametern der Spiroergometrie trotz Adjustierung nicht relevant verändern, bis auf den Verlust der Signifikanz der Assoziation zwischen Δ FMD% und Δ peak VO_2 bei Nichtrauchern.

Ebenfalls zu diskutieren ist der Einfluss des Rauchens selbst auf die Messung der FMD und die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit. Bekanntermaßen führt Rauchen dosisabhängig zu endothelialer Dysfunktion [66]. Die Beeinflussung ist so erheblich, dass bereits eine Zigarette vor der Messung ausreicht, um die FMD für etwa 1,5 Stunden zu verringern. Auch Nikotin-Sprays oder Kaugummi haben ähnliche Effekte [12, 21, 22, 46]. Wagner et al. untersuchte den Mechanismus, wie Tabakrauchen die Endothelfunktion beeinträchtigen kann. Bei Untersuchungen an Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass der Rauch die eNOS inaktiviert, was zu einer verminderten NO Ausschüttung und verminderter Vasodilatation führt [82]. Mittel- und langfristig fördert Rauchen auch die Entstehung von arteriosklerotischen Veränderungen, wodurch die Gefäßfunktion weiter eingeschränkt wird [16].

Weitere Studien konnten außerdem zeigen, dass Rauchen nicht nur die Endothelfunktion beeinträchtigt, sondern auch die kardiopulmonale Belastbarkeit. Dies wird zum Teil auf eine verminderte Effizienz des Gasaustausches zurückgeführt. Dies beruht möglicherweise auf einer längeren Diffusionsstrecke durch eine erhöhte Wanddicke [8, 29, 42]. Interessant ist, dass die Gruppe

der Raucher im Median die gleiche Leistung im CPET erreicht wie die Gruppe der Nichtraucher. Das erscheint umso erstaunlicher, da nicht nur der Einfluss des Rauchens einen negativen Effekt haben müsste, sondern auch die körperliche Aktivität, die bei Rauchern mit einem um 0,5 Punkte niedrigeren Baecke Score geringer ist. Die maximal gemessene Sauerstoffaufnahme (peak VO_2) ist unadjustiert bei den Ex-Rauchern sogar höher als bei den Nichtrauchern. Diese Ergebnisse decken sich nicht mit den theoretischen Vorkenntnissen.

Die Atemeffizienz (VE/VCO_2 Slope und VE/VCO_2@AT) ist dagegen erwartungsgemäß bei den Rauchern schlechter als in der Nichtrauchergruppe. Jedoch zeigt sich rein deskriptiv auch ein höherer O_2 Puls bei Rauchern. Diese Ergebnisse beruhen jedoch höchstwahrscheinlich auch auf einer Ungleichverteilung der Geschlechter und des Alters in den einzelnen Subgruppen und verlieren sich in den Regressionsanalysen durch Adjustierung.

Bei den Ex-Rauchern zeigt die Regressionsanalyse eine signifikante negative Assoziation zwischen Δ FMD und der Änderung der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (Δ VO2@AT). Der ß-Koeffizient liegt hier bei -338,31 ml/min, was bedeutet, dass sich bei einer Verbesserung der FMD um 1 mm die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle um 338,31ml/min verschlechtert. Diese Assoziation ist im volladjustierten Modell bei Ex-Rauchern signifikant. Für alle anderen untersuchten Parameter ergeben sich keine signifikanten Assoziationen. Diese inverse Beziehung zwischen FMD und kardiopulmonaler Belastbarkeit steht in Widerspruch zu den eingangs geführten theoretischen Überlegungen. Erklärbar ist dieses Ergebnis möglicherweise mit der sehr geringen Varianz der Daten in der Spiroergometrie. So haben sich im Vergleich zu den anderen Gruppen die untersuchten Parameter größtenteils nicht signifikant verändert und liegen absolut auf oder über dem Niveau der Nichtraucher, was die Peak VO_2 und den O_2-Puls [ml/Schlag] betrifft. Lediglich VO_2@AT und das Atemäquivalent für CO_2 verschlechtern sich signifikant. Dies verstärkt allerdings die Hinweise, dass die Folgen von Tabakkonsum für die kardiopulmonale Belastbarkeit reversibel sind, wenn man von strukturellen Schäden wie Emphysem oder Arteriosklerose absieht [3, 8, 19].

Für weiterführende Studien interessant wäre hier eine genauere Analyse des Rauchverhaltens der Ex-Raucher. Aus unseren Daten ist nicht ersichtlich, wann die letzte Zigarette geraucht wurde und wie stark der Konsum im Vorfeld war.

Diskussion weiterer Einflussfaktoren

Neben dem bereits erläuterten Einfluss des Rauchens ist der Ausgangsdurchmesser der A. brachialis ein weiterer wichtiger Einflussfaktor für die Messung der FMD. Von ihm hängt in hohem Maße die reaktive Erweiterung der Gefäße ab [74]. Größenunterschiede bei Gefäßen sind geschlechterabhängig. Bei Männern finden sich meist höhere Gefäßlumina bezüglich Baseline und FMD als bei Frauen. Damit einher geht allerdings auch eine geringere FMD% bei Männern. Dies lässt sich gut anhand der deskriptiven Daten nachvollziehen. Interessant ist, dass im Median der Ausgangsdurchmesser der A. brachiales zwischen dem Untersuchungszeitpunkt SHIP-1 und SHIP-2 signifikant abnimmt. Dies widerspricht bisherigen Untersuchungen, wonach die Durchmesser der Gefäße mit steigendem Alter eher zunehmen. Kiechl und Willeit konnten hierbei in einer populationsbasierten Studie eine Dilatation der Gefäßdurchmesser der A. carotis und Verdickung der Gefäßwände mit zunehmendem Alter nachweisen [39]. Zurückzuführen sei dies auf den Verlust von elastischen Fasern und einer versuchten Kompensation von arteriosklerotischen Plaques [9, 38, 39, 56]. Eine Untersuchung von Bonithon-Kopp et al. konnten im Rahmen einer populationsbasierten Studie signifikante positive Assoziationen von Geschlecht, Größe, Gewicht, Alter, Intima-Media-Dicke, Arteriosklerose und systolischem Blutdruck mit dem Durchmesser arterieller Gefäße finden [9]. Dies spricht ebenfalls für Kompensationsprozesse arteriosklerotisch geschädigter Gefäße, mit dem Ziel, einen ausreichenden Blutfluss aufrecht erhalten zu können. Mögliche Erklärungsansätze, warum diese Entwicklung der Lumendurchmesser in unserer Population nicht zu beobachten war, sind der gute allgemeine Gesundheitsstatus sowie die Abnahme der körperlichen Inaktivität.

In der Betrachtung darf auch nicht vernachlässigt werden, dass sich der weibliche Zyklus auf die Endothelfunktion auswirkt. So konnte gezeigt werden, dass eine signifikante positive Assoziation zwischen Östrogenspiegel und FMD besteht. In Bezug auf den weiblichen Zyklus zeigt sich also ein signifikanter Abfall der FMD nach der Ovulation [33, 34, 83]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Frauen nach der Menopause signifikant niedrigere FMD% aufweisen als Frauen im gebärfähigen Alter [33, 83]. Gerade die zyklusabhängigen Schwankungen der Endothelfunktion sind in der Zeitpunktbestimmung zur Durchführung der FMD Messung in einer populationsbasierten Studie wie SHIP schwer zu berücksichtigen.

Weiterhin lässt sich in der Follow Up Untersuchung SHIP-2 eine Zunahme Prävalenz erhöhter Blutdruckwerte beobachten. Diese Tendenz lässt sich auch in allen Subgruppen finden. Vorrangegangene Untersuchungen, u.a. der Framingham Studie, zeigen, dass eine Erhöhung des Blutdrucks nicht nur Einfluss auf den Ausgangsdurchmesser von arteriellen Gefäßen hat, sondern auch assoziiert ist mit einer niedrigeren FMD [7, 67]. Eine weitere Adjustierung wurde hier nicht vorgenommen, da bekannte Hypertoniker, bzw. die Einnahme von antihypertensiver Medikation für

die Baseline Untersuchung bereits ausgeschlossen wurden. Somit bleibt diese Entwicklung ein Störfaktor in der Regressionsanalyse. Dieser Einfluss könnte zu einer geringeren FMD in SHIP-2 geführt haben, welche sonst als Folge physiologischer Alterung betrachtet worden wäre.

Die Lipoproteine, welche vor allem die Lipid-Verteilung im Blut wiederspiegeln, sind bei allen Gruppen normwertig und auch die Tendenz im Zeitverlauf ist mit einer günstigeren Risikobewertung für Arteriosklerose in Einklang zu bringen [48].

Im Verlauf von SHIP-1 zu SHIP-2 ist in allen Gruppen ein signifikanter Anstieg des HDL bei gleichbleibendem LDL-Cholesterin zu verzeichnen. Bekannt ist, dass erhöhtes LDL-Cholesterin und erniedrigtes HDL-Cholesterin einen proarteriosklerotischen Effekt haben und die FMD negativ beeinträchtigen [75]. Auch der Langzeit Blutzucker-Wert HbA_{1c} ist bei allen Gruppen im Normbereich. Die Studienpopulation weist hier also ein eher günstiges Risikoprofil in Bezug auf das Auftreten von Arteriosklerose und endothelialer Dysfunktion auf.

Im Unterschied zu allen anderen Gruppen sinkt bei den Nichtrauchern die prozentuale Erweiterung (FMD%) von 6% auf 5,5%. Diese Veränderung ist zwar nicht signifikant, entspricht aber dem, was man bei der altersabhängigen Entwicklung der Endothelfunktion erwarten würde. Parker et al. konnte im Vergleich von jungen (20-30 Jahre) mit älteren Frauen (60-79 Jahre) eine reduzierte FMD bei den älteren Frauen finden [64]. Auch Celermajer et al. konnten schon früher einen Zusammenhang zwischen Alter und zunehmender endothelialer Dysfunktion, auch bei Männern, zeigen [13]. Hier stellt sich die Frage, warum sich dieser Effekt in unserer Studie, nur bei Nichtrauchern finden lässt. Eine entscheidende Rolle könnte hierbei die Zunahme der körperlichen Aktivität bzw. Abnahme der Inaktivität gespielt haben. Wie eingangs bereits ausführlich dargestellt, wirkt dies sowohl der Verschlechterung der Endothelfunktion als auch der kardiopulmonalen Belastbarkeit entgegen [4, 55, 56]. Dies könnte unter Umständen auch erklären, warum der vor Okklusion ermittelte Ausgangsdurchmesser der A. brachiales im Median in unserer Population nicht wie erwartet im Follow Up SHIP-2 zugenommen hat. Um diesen Umständen Rechnung zu tragen erfolgte wie bereits beschrieben ein Adjustierung in der Baseline Untersuchung für die Größe, das Gewicht und für das Ausgangsniveau der körperlichen Aktivität mittels Baecke Score.

Nichtsdestotrotz sind die Veränderungen der untersuchten Parameter aus der FMD Messung und der Spiroergometrie zwischen SHIP-1 und SHIP-2 größtenteils signifikant, wenn man sich die deskriptiven Daten anschaut. Weiterführend wäre aber sicher interessant, welche Veränderungen bei einem Untersuchungsabstand von z.B. zehn Jahren zu beobachten gewesen wären und ob dies einen Einfluss auf die Regressionsanalysen hätte. Dies obliegt jedoch weiterführenden Studien.

Stärken und Schwächen

Zu den Stärken unserer Arbeit gehört die aufgrund des populationsbasierten Ansatzes in SHIP hohe Probandenzahl aus einer relativ homogenen Bevölkerung. Weiterhin wurde eine Vielzahl an Daten mit standardisierten Untersuchungsmethoden erhoben, was eine gute Phänotypisierung der Datensätze und somit valide Rückschlüsse auf bezüglich der erhobenen Parameter ermöglicht. Auch konnten wir dadurch bestimmte Subgruppen gut analysieren. Weiterhin wurden mehrere verschiedene Parameter für die doch recht schwierige Erfassung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit herangezogen, um auch verschiedene Aspekte dieser beschreiben zu können. Dies ist außerdem, nach unserem Kenntnisstand, die erste Arbeit, die den Zusammenhang von Endothelfunktion und Kardiopulmonaler Belastbarkeit im Zeitverlauf analysiert. Nichtsdestotrotz unterliegt die vorliegende Arbeit auch Limitationen. In diesem Zusammenhang muss zunächst auf den retrospektiven Ansatz verwiesen werden.

Außerdem wurden die Veränderungen von Parametern im Zeitverlauf betrachtet. Dabei scheint eine wesentliche Limitation unserer Arbeit zu sein, dass der Untersuchungszeitraum von SHIP-1 zu SHIP-2 (im Median fünf Jahre) gerade bei der untersuchten und relativ gesunden Normalbevölkerung recht kurz ist, um relevante Veränderungen der untersuchten FMD und CPET-Parameter feststellen zu können. Die beobachteten Veränderungen, sowohl der Endothelfunktion, als auch der spiroergometrischen Parameter, waren zwar signifikant, fielen aber weniger deutlich als erwartet aus. Dies gilt insbesondere für die Gruppe der Ex-Raucher. Ein größerer zeitlicher Abstand zwischen den Untersuchungen hätte hier möglicherweise weitere Erkenntnisse bringen können. Verstärkend hinzu kommt der bereits weiter vorn diskutierte Einfluss des verbesserten Risikoprofils der Population zu SHIP-2 durch eine Abnahme der körperlichen Inaktivität.

Hier ist einschränkend zu sagen, dass objektivere Daten für die körperliche Aktivität, wie sie in SHIP-1 mittels Baecke Score erhoben wurden, für SHIP-2 nicht vorlagen. Die Aussagen zur höheren körperlichen Aktivität beruhen daher lediglich auf Selbsteinschätzungen und bieten unter Umständen Raum für Verzerrungen durch das Antwortverhalten.

Ein weiterer limitierender Faktor, der aufgrund des populationsbasierten Ansatzes nicht vermeidbar war, ist die trotz standardisierten Vorgehens nicht immer mögliche Einhaltung von zeitlichen Abständen und Reihenfolgen zwischen den Untersuchungen, obwohl CPET und FMD am selben Tag durchgeführt wurden. Besser wäre daher ein experimenteller Ansatz, der jedoch in diesem Umfang nicht möglich war.

Weiterhin ist zu erwähnen, dass wir die Endothelfunktion an der A. brachiales untersuchen und darüber Rückschlüsse auf die körperliche Leistungsfähigkeit in einer Fahrradergometrie ziehen. Dieser Zusammenhang ist also nur indirekt. Man muss jedoch dagegenhalten, dass die FMD Messung

stellvertretend für das gesamte Gefäßsystem steht und Studien eine hohe Korrelation zwischen verschiedenen Messorten gefunden haben [23].

Diskutiert werden muss auch der mögliche Einfluss der arteriellen Hypertonie. Es wurden zwar behandelte Hypertoniker ausgeschlossen, nichtsdestotrotz wurden bei der standardisierten Messung in SHIP-2 bei über 27% der Probanden erhöhte Blutdruckwerte gemessen.

Generell gelten die gefundenen Ergebnisse für eine gesunde, nichtrauchende Bevölkerung und können nicht repräsentativ für die allgemeine Bevölkerung stehen. Über einen möglicherweise ursächlichen Zusammenhang zwischen verschlechterter Endothelfunktion mit verminderter maximaler Sauerstoffaufnahme und verminderter Leistung in der Spiroergometrie lässt sich nur spekulieren. Hier bedarf es weiterführender Untersuchungen. Nichtsdestotrotz stützt unsere Arbeit den bidirektionalen Zusammenhang zwischen Endothelfunktion und kardiopulmonaler Belastbarkeit, zumindest bei Nichtrauchern.

Zusammenfassung

Nach unserem Wissen handelt es sich hierbei um die erste bevölkerungsbasierte Arbeit, die sich mit dem Zusammenhang von Veränderungen der Endothelfunktion und kardiopulmonaler Belastbarkeit beschäftigt. Nach eingehender Diskussion der möglichen Einflussfaktoren ergibt sich als wichtigstes Ergebnis dieser Studie eine signifikante positive Assoziation zwischen der Verschlechterung von Endothelfunktion, gemessen mittels FMD, und der Verschlechterung kardiopulmonaler Belastbarkeit, gemessen mittels Spiroergometrie anhand der maximalen Leistung und peakVO_2 bei Nichtrauchern. Im Querschnitt konnte dieser Zusammenhang für Nichtraucher und teilweise auch für Raucher schon gezeigt werden [25, 30, 65]. Der aktuellen Arbeit liegt jedoch ein Längsschnittmodel zugrunde. Das bedeutet, dass eine Abnahme der FMD in fünf Jahren um 1 mm assoziiert ist mit einer Abnahme der Leistung auf dem Fahrradergometer um 33.11 Watt und einer Abnahme der maximal gemessenen Sauerstoffaufnahme (peakVO_2) um 379.23 ml/min. Veränderungen der Endothelfunkion sind also vergesellschaftet mit Alterationen der kardiopulmonalen Belastbarkeit bei gesunden, nichtrauchenden Probanden und dies unabhängig von Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht. Dieser Zusammenhang ließ sich jedoch nicht nachweisen bei Rauchern, Ex-Rauchern, in geschlechtsstratifizierten Analysen sowie für die gesamte Studienpopulation. Weiterhin lässt sich keine signifikante positive Assoziation für aerobe Leistungsfähigkeit (VO_2@AT) oder den Sauerstoffpuls finden.

Aufgrund des Charakters der Studie lassen sich keine Aussagen über eine mögliche Kausalität dieser Assoziation treffen. Summa summarum unterstützt unsere Arbeit den bidirektionalen Zusammenhang von Endothelfunktion und körperlicher Fitness.

Das Rauchen hat dabei einen hohen Einfluss sowohl auf die Endothelfunktion als auch auf die kardiopulmonaler Belastbarkeit. Die Regressionsanalysen bei aktuellen Rauchern ergaben eine positive Assoziation zwischen Δ FMD und Δ O_2-Puls. Man könnte dies so interpretieren, dass mit verschlechterter Endothelfunktion die Effektivität des Sauerstofftransportes ebenfalls schlechter wird.

Generell ist festzustellen, dass neben der Endothelfunktion noch viele andere Faktoren Auswirkungen auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit haben. So wird der Blutfluss außer durch die Endothelfunktion auch durch sympathische Reaktionen beeinflusst. Weiterhin sind z.B. die Herzleistung und muskuloskelettale Faktoren wichtig [43]. Diese Arbeit beleuchtet daher nur einen kleinen Ausschnitt aus dem komplexen Zusammenspiel von Endothelfunktion und kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit.

Abstract

In früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Verbesserungen der kardiopulmonalen Belastbarkeit, z.B. durch Ausdauertraining, zu einer Verbesserung der Endothelfunktion führen. Unklarheit besteht allerdings bei der Frage, ob Änderungen der Endothelfunktion auch umgekehrt zu Veränderungen der kardiopulmonalen Belastbarkeit führen. Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob es eine Assoziation zwischen beiden Parametern im Zeitverlauf von 5 Jahren bei gesunden Probanden gibt.

Eine standardisierte symptomlimitierte Spiroergometrie (cardio pulmonary exercise testing, CPET) sowie die Messung der Endothelfunktion mittels Ultraschall (flow mediated vasodilatation, FMD) wurden bei 1427 Probanden in der Study of Health in Pommerania (SHIP-1) durchgeführt. Nach 5±1 Jahren wurden beide Messungen an 1349 Probanden wiederholt (SHIP-2). Ausschlusskriterien waren: nicht auswertbare Ultraschallbilder, Anämie, Herz oder Lungenerkrankungen, Krebs, neuromuskuläre Erkrankungen, Diabetes sowie Medikation mit Antihypertensiva, Bronchodillatatoren oder inhalativen Steroiden. Die finale Studienpopulation umfasste 298 Probanden (145 Männer, Alter 37 - 54 bei SHIP-1).

Für die Analyse wurden die Differenzen der interessierenden Zielparameter aus beiden Untersuchungen (Δ=SHIP-2 - SHIP-1) berechnet, um eine Aussage über die zeitlichen Veränderungen treffen zu können. Mittels multipler linearer Regression wurde der Zusammenhang zwischen ΔFMD (prozentual und absolut) und Δ CPET berechnet. Beim CPET wurden folgende Parameter zugrunde gelegt: max. Leistung [Watt], maximale Sauerstoffaufnahme (peak VO_2) [ml/min], Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO2@AT) [ml/min], Sauerstoffpuls (O_2-Puls) [ml/Herzschlag] und die Atemeffizienz (VE/VCO_2) sowie Atemeffizienz an der anaeroben Schwelle

(VE/VCO_2@at). Es wurde für den Ausgangsgefäßdurchmesser, Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und körperliche Aktivität adjustiert. Zusätzlich wurden stratifizierte Analysen für Raucher, Ex-Raucher, Nichtraucher sowie für Männer und Frauen durchgeführt.

Es konnten signifikante positive Assoziationen zwischen Δ FMD und Δ CPET-Parametern bei Nichtrauchern gefunden werden. So ist eine Verschlechterung der Δ FMD% assoziiert mit einer Verschlechterung von Δ Leistung (β=0,85 95%-KI 0,01; 1,70). Der Zusammenhang von Δ FMD mit Δ Leistung zeigt ebenfalls eine signifikante positive Assoziation mit β = 26,80 (95%-KI 3,44; 50,16) adjustiert für den Ausgangsdurchmesser (Baseline) und eine sogar noch stärkere Assoziation (β = 33,11) im volladjustierten Modell.

Für die Assoziation von ΔFMD% mit Δ peak VO2 ergibt sich eine signifikante positive Assoziation (β = 13,12, 95%-KI 0,86; 25,37), welche nach Adjustierung jedoch ihre Signifikanz verliert.

Ebenfalls positiv signifikant ist der β-Koeffizient für den Zusammenhang von ΔFMD und der maximalen Sauerstoffaufnahme unabhängig von der Adjustierung.

Veränderungen der Endothelfunkion sind für Nichtraucher also vergesellschaftet mit Alterationen der Kardiopulmonalen Belastbarkeit bei gesunden Probanden. Dies bedeutet, dass eine Abnahme der FMD in etwa fünf Jahren um 1mm assoziiert ist mit einer Abnahme der Leistung auf dem Fahrradergometer um 33,11 Watt und einer Abnahme der peak VO_2 um 379,23 ml/min. Unsere Arbeit stützt damit für Nichtraucher den bidirektionalen Zusammenhang zwischen Endothelfunktion und kardiopulmonaler Belastbarkeit.

Anhang

Fragestellungen Körperliche Fitness und Baecke Score:

Aus dem SHIP-1 Interview wurden folgende Fragestellungen verwendet, in eckigen Klammern stehen die entsprechenden Variablen:

Es wurde gefragt: „Treiben Sie Sport?“ [bewe_8] und dann bei positiver Antwort. „Welchen Sport üben Sie am meisten aus?“ [bewe_9], außerdem „Üben Sie eine zweiten Sport aus?“ [bewe_12] und ggf. „ Welcher Sport ist das?" [bewe_13]. Zudem wurde erhoben: "Wie viele Stunden pro Woche betreiben Sie diesen Sport?"[bewe_10 und 14] und "Wie viele Monate betreiben Sie diesen Sport?" [bewe_11 und 15]. Wurden die erste Fragen mit "Nein" beantwortet oder wurden die Sportarten weniger als eine Stunde pro Woche ausübt, so wurde man als „körperlich inaktiv“ eingeschätzt.

Im SHIP-2 Interview wurden folgende Formulierungen verwendet:

Es wurde die Frage “Wie oft treiben Sie im Winter Sport?” gestellt und es gab folgende Antwortmöglichkeiten: „Weniger als eine Stunde in der Woche“, „Regelmäßig ein bis zwei Stunden pro Woche“ oder „Regelmäßig mehr als zwei Stunden pro Woche“. Die gleiche Fragestellung gab es auch noch für den Sommer. Als körperlich inaktiv in dieser Studie galt dabei, wer im Sommer und Winter weniger als zwei Stunden trainiert oder wer in nicht zumindest in einer Jahreszeit über zwei und in der anderen Jahreszeit ein bis zwei Stunden trainiert.

Baecke Score in SHIP-1:

Für die SHIP-1 wurde auch noch eine ausführlicher Fragebogen, der Baecke Score verwendet [5]. Dieser berechnet verschiedene Subscores, die für unsere Arbeit verwendet wurden und nachfolgend erläutert werden. Ausgehend von den SHIP-1 Fragen wurde zunächst der Simple Sports Score erhoben. Die Berechnung des SS erfolgte mit Daten von 1696 Probanden und auf Grundlage der von Ainsworth et al. [1] publizierten sportspezifischen Intensitäten für die Sportarten der Fragen [bewe_9] und [bewe_13]. Für diesen gilt:

$$\mathrm{SS} = (\mathrm{bewe_9} \times \mathrm{bewe_10} \times \mathrm{bewe_11}) + (\mathrm{bewe_13} \times \mathrm{bewe_14} \times \mathrm{bewe_15})$$

Der SS wird auf 5 normalisiert und kann daher alle Werte zwischen 0 und 5 annehmen. Für die Berechnung des Sport Index wurden noch folgende Fragen gestellt: "Im Vergleich zu anderen Menschen meines Alters, glaube ich, meine körperliche Aktivität ist – viel größer(1)/ größer(2) /gleich(3) /geringer(4) /viel geringer(5)." [bewe_16] und "In der Freizeit schwitze ich – nie(1) /selten(2) /manchmal(3) /oft(4) /sehr oft(5)." [bewe_17] sowie "In der Freizeit treibe ich Sport – nie(1) /selten(2) /manchmal(3) /oft(4) /sehr oft(5)." [bewe_18].

Dabei gilt folgender Zusammenhang:

$$SI = [SS + (6 - bewe_16) + bewe_17 + bewe_18]/4$$

Im Ergebnis erhält man eine quantitative Aussage über die sportliche Aktivität. Diese kann dabei Werte von 1 (keine sportliche Aktivität) bis 5 (sehr hohe sportliche Aktivität) annehmen.

Neben dem Sport Index wurde auch der Freizeit oder Leisure Time Index für die Bewertung herangezogen. Dabei gingen folgende Fragen in die Bewertung ein: "In der Freizeit sehe ich fern - nie(1)/selten(2)/manchmal(3)/oft(4)/sehr oft(5)." [bewe_19], "In der Freizeit gehe ich zu Fuss - nie(1)/selten(2)/manchmal(3)/oft(4)/sehr oft(5)." [bewe_20], "In der Freizeit fahre ich Rad - nie(1)/selten(2)/manchmal(3)/oft(4)/sehr oft(5)." [bewe_21] und "Wie viele Minuten gehen Sie zur Fuss oder fahren mit dem Rad zur Arbeit, zur Schule oder zum Einkaufen? - <5(1)/5-15(2)/15-30(3)/30-45(4)/>45(5)" [bewe_22]. Für die Berechnung des LTI gilt:

$$LTI = [(6 - bewe_19) + bewe_20 + bewe_21 + bewe_22]/4$$

Auch der Leisure Time Index kann Werte von 1 bis 5 annehmen. Für diese Arbeit haben wir die Punktzahlen aus dem SI und dem LTI addiert um damit für die körperliche Aktivität zu adjustieren. Dies ist möglich aufgrund der Normalverteilung der Daten.

Fragestellung zum Rauchverhalten

Auch das Rauchverhalten wurde in der SHIP Studie mittels Fragebögen erfasst. Für SHIP-1 wurden folgende Fragen gestellt: „Rauchen Sie oder haben Sie jemals täglich geraucht?“ [rau_1]. Wurde diese Frage mit 0 „Nein, niemals“ beantwortet, so wird der Rauchstatus als „Nichtraucher“ [rau=0] definiert. Wurde mit 1 „Ja, aber nicht täglich (mehr als 4 Wochen lang tägl. nicht geraucht)" beantwortet, so wird der Rauchstatus als „Ja, aber nicht täglich“ [rau=1] definiert.

Wenn die Frage mit „ Ja (Raucher)“ beantwortet wurde, so wird der Rauchstatus als Raucher [rau=2] definiert. Es konnte auch mit „Ja. Früher (Ex-Raucher)“ geantwortet werden, dann wurde der Rauchstatus als „Ex-Raucher“ [rau=3] definiert. Die Fragen im Follow up SHIP-2 weichen in den Formulierungen etwas von denen in SHIP-1 ab. So wurde hier gefragt: „Rauchen Sie zurzeit Zigaretten?“ [s2_rau_01]. Wurde die Frage mit „Ja“ beantwortet so folgte die Frage „Rauchen Sie regelmäßig oder gelegentlich? (gelegentlich heißt gewöhnlich weniger als eine Zigarette pro Tag)“ [s2_rau_04]. Wurde hier mit „regelmäßig“ geantwortet, so wird der Rauchstatus als Raucher [s2_rau=2] definiert. Wurde jedoch mit „gelegentlich“ geantwortet, so wird der Rauchstatus als „Ja, aber nicht täglich“ [s2_rau=1] definiert. Wurde die erste Frage „Rauchen Sie zurzeit Zigaretten?“ [s2_rau_01] wird mit „Nein“ beantwortet und die Frage „Haben Sie jemals Zigaretten geraucht?“ [s2_rau_06] wird mit „Ja“ beantwortet, so wird der Rauchstatus als „Ex-Raucher“ [s2_rau=3]

definiert. Wurde die zweite Frage mit „Nein“ beantwortet, so wird der Rauchstatus als „Nichtraucher“ [s2_rau=0] definiert.

Für die Untersuchung wurde daher als Nichtraucher definiert, wer in beiden Befragungen bei SHIP-1 und auch bei SHIP-2 angegeben hat, nicht zu rauchen. Als Ex-Raucher wurde definiert, wer in den Befragungen folgende Angaben zum Rauchen gemacht hat. Entweder "Exraucher" zu beiden Untersuchungszeitpunkten SHIP-1 und SHIP-2 (n=89) oder "Exraucher" zu SHIP-1 und "Nichtraucher" bei SHIP-2 (n=2). Als Raucher wurde definiert, wer zu beiden Zeitpunkten angegeben hat, dass er Raucher sei. Wenn Probanden widersprüchliche Angaben gemacht haben, so wurden sie ebenfalls als Raucher klassifiziert, sobald sie im Follow Up (SHIP-2) „Raucher“ angegeben haben.

Abkürzungsverzeichnis

@AT *An der anaeroben Schwelle*
ADP *Adenosindiphosphat*
A_f *Atemfrequenz*
AMP *Adenosinmonophophat*
ATC *Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification*
ATP *Adensosintriphosphat*
AZV *Atemzugvolumen*
Baseline BAD *Ausgangsdurchmesser A. brachiales*
BMI *Body Mass Index*
bzw. *beziehungsweise*
Ca^{2+} *Calcium-Ionen*
cGMP *Cyclisches Guanosinmonophosphat*
CO_2 *Kohlestoffdioxid, Kohlenstoffdioxid*
COPD *chronic obstructive pulmonary disease*
CPET *Cardio pulmonary Exercise Testing*
DBD *diastolischer Blutdruck*
EKG *Elektrokardiographie*
eNOS *Endotheliale NO-Synthase*
$EQCO_2$ *Atemäquivalent für CO2*
EQO_2 *Atemäquivalent für O2*
$FADH_2$ *Flavin-Adenin-Dinukleotid*
FEV1 *Einsekundenkapazität*
FMD *Flow mediated vasodilatation*
H^+ *Protonen*
H_2O *Wassser*
HBA1c *Langzeitblutzucker*
HDL *High density Lipoprotein*
l *Rohrlänge*
LDL *Low density Lipoprotein*
MLCK *Myosinleichte Ketten Kinase*
mmHg *Millimeter Quecksilbersäule*
$NADH+H^+$ *Nicotinamidadenindinukleotid Plus ein Proton*
NO Stickstoffmonoxid
O_2 *Sauerstoff*
PET CO_2 *Ausatempartialdruck für CO2*
pH-Wert *Negativer dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration*
PKA *Proteinkinase A*
PKG Proteinkinase G
r *Radius in Meter*
RER *Respiratory Exchange Ratio*
RQ *Respiratorischen Quotienten*
SBD *systolischer Blutdruck*
SHIP *Study of Health in Pomerania*
SS *Simple Sports Score*
TSH *Thyroidea stimulierendes Hormon*
VAT *ventilatorische anaerobe Schwelle*
VCO_2 Kohlenstoffdioxid Abgabe
V_E *Ventilation, Ventilation*
ventilatorischen anaeroben Schwelle *ventilatorische anaerobe Schwelle*
VO_2 *Sauerstoffaufnahme*
Volumenstrom (in m^3/s) *Volumenstrom (in m3/s)*
Δ *Differenz SHIP-2 minus SHIP-1*
Δp *Druckdifferenz in Pascal*
η *Viskosität in Pascal * Sekunde*

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definitionen für kardiopulmonale Belastbarkeit, modifiziert nach Löllgen (Löllgen et al. 2010)..... 1
Tabelle 2: Ausschluss aufgrund von unplausiblen Werten 24
Tabelle 3: Ergebnisse der multiplen Regression für die Gesamtpopupation..... 26
Tabelle 4: deskriptive Datenübersicht der Gesamtpopulation und nach Geschlecht: 28
Tabelle 5: Ergebnisse der multiplen Regression für Männer und Frauen..... 30
Tabelle 6: deskriptive Übersicht nach Rauchstatus: 33
Tabelle 7: deskriptive Übersicht in Abhängigkeit vom Rauchstatus: 34
Tabelle 8: Ergebnisse der multiplen Regression für Nichtraucher..... 36
Tabelle 9: Ergebnisse der multiplen Regression für Raucher und Ex-Raucher 37

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verhalten von Atemparametern bei Belastung, Modifiziert nach (Löllgen 2010)..... 5
Abbildung 2: Überblick über das Zustandekommen der Studienpopulation..... 15
Abbildung 3: Bestimmung der Anaeroben Schwelle (AT) mittes V-Slope Methode..... 20

Literatur

1. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Montoye HJ, Sallis JF, Paffenbarger RS (1993) Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. Medicine & Science in Sports & Exercise 25(1):71–80
2. Aniansson A, Zetterberg C, Hedberg M, Henriksson KG (1984) Impaired muscle function with aging. A background factor in the incidence of fractures of the proximal end of the femur. Clin Orthop Relat Res (191):193–201
3. Aparici M, Fernández González AL, Alegría E (1993) Capacidad aeróbica. Diferencias entre fumadores y no fumadores. Efectos de la deshabituación. (Abstract). Rev Clin Esp 193(8):424–427
4. Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Oggioni C, Jakovljevic DG, Mathers JC (2015) Exercise Modalities and Endothelial Function. A Systematic Review and Dose–Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Sports Med 45(2):279–296. doi:10.1007/s40279-014-0272-9
5. Baecke JA, Burema J, Frijters JE (1982) A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. Am J Clin Nutr 36(5):936–942
6. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ (1986) A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. J Appl Physiol 60(6):2020–2027
7. Benjamin EJ (2004) Clinical Correlates and Heritability of Flow-Mediated Dilation in the Community. The Framingham Heart Study. Circulation 109(5):613–619. doi:10.1161/01.CIR.0000112565.60887.1E
8. BERNAARDS CM, TWISK JWROS, van MECHELEN W, SNEL JAN, KEMPER HCGAN (2003) A Longitudinal Study on Smoking in Relationship to Fitness and Heart Rate Response. Medicine & Science in Sports & Exercise 35(5):793–800. doi:10.1249/01.MSS.0000064955.31005.E0
9. Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, Magne C, Ducimetière P (1996) Factors of carotid arterial enlargement in a population aged 59 to 71 years. The EVA study. Stroke 27(4):654–660
10. Breuer H-W (2004) Spiroergometrie - Vorschläge zur Standardisierung und Interpretation. Pneumologie 58(08):553–565. doi:10.1055/s-2004-818405
11. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. The Lancet 340(8828):1111–1115. doi:10.1016/0140-6736(92)93147-F
12. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE (1993) Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. Circulation 88(5):2149–2155. doi:10.1161/01.CIR.88.5.2149
13. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE (1994) Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. Journal of the American College of Cardiology 24(2):471–476. doi:10.1016/0735-1097(94)90305-0
14. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE (1994) Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. Journal of the American College of Cardiology 24(6):1468–1474. doi:10.1016/0735-1097(94)90141-4
15. Chung WB, Hamburg NM, Holbrook M, Shenouda SM, Dohadwala MM, Terry DF, Gokce N, Vita JA (2009) The Brachial Artery Remodels to Maintain Local Shear Stress Despite the Presence of

Cardiovascular Risk Factors. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 29(4):606–612. doi:10.1161/ATVBAHA.108.181495
16. Cooke MJPD, Dzau MVJD (1997) NITRIC OXIDE SYNTHASE. Role in the Genesis of Vascular Disease. Annu. Rev. Med. 48(1):489–509. doi:10.1146/annurev.med.48.1.489
17. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R (2002) Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. Journal of the American College of Cardiology 39(2):257–265. doi:10.1016/S0735-1097(01)01746-6
18. Cymberknop L, Pessana F, Armentano R, Legnani W, Furfaro A (2010) Flow behavior and applicability of models for different hemodynamic states. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2010:4963–4966. doi:10.1109/IEMBS.2010.5627220
19. Degens H, Gayan-Ramirez G, van Hees HWH (2015) Smoking-induced Skeletal Muscle Dysfunction. From Evidence to Mechanisms. Am J Respir Crit Care Med 191(6):620–625. doi:10.1164/rccm.201410-1830PP
20. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM (1999) Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. Nature 399(6736):601–605. doi:10.1038/21224
21. Esen AM, Barutcu I, Acar M, Degirmenci B, Kaya D, Turkmen M, Melek M, Onrat E, Esen OB, Kirma C (2004) Effect of smoking on endothelial function and wall thickness of brachial artery. Circ J 68(12):1123–1126
22. Frick M, Neunteufl T, Schwarzacher SP, Wascher TC J KARDIOL 2002; 9 (10) 439 Flußvermittelte Vasodilatation (FMD) der Arteria brachialis: Methodik und klinischer Stellenwert. ür die Arbeitsgruppe „Endothelfunktion und Atherosklerose“ der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft
23. Gaenzer H, Neumayr G, Marschang P, Sturm W, Kirchmair R, Patsch JR (2001) Flow-mediated vasodilation of the femoral and brachial artery induced by exercise in healthy nonsmoking and smoking men. Journal of the American College of Cardiology 38(5):1313–1319. doi:10.1016/S0735-1097(01)01575-3
24. Gläser S, Koch B, Ewert R Operationshandbuch Spiroergometrie. Study of Health in Pomerania (SHIP-II) Follow-up-Untersuchung. Klinik für Innere Medizin B, Bereich Pneumologie und Infektiologie Friedrich-Loeffler-Str. 23a, 17489 Greifswald.
25. Gläser S, Obst A, Opitz CF, Dörr M, Felix SB, Empen K, Völzke H, Ewert R, Schäper C, Koch B (2011) Peripheral endothelial dysfunction is associated with gas exchange inefficiency in smokers. Respir Res 12(1):943. doi:10.1186/1465-9921-12-53
26. Gläser S, Ittermann T, Schäper C, Obst A, Dörr M, Spielhagen T, Felix S, Völzke H, Bollmann T, Opitz C, Warnke C, Koch B, Ewert R (2013) Referenzwerte für die Spiroergometrie – Ergebnisse der Study of Health in Pomerania (SHIP). Pneumologie 67(01):58–63. doi:10.1055/s-0032-1325951
27. Hansen S, Kvorning T, Kjaer M, Sjogaard G (2001) The effect of short-term strength training on human skeletal muscle. The importance of physiologically elevated hormone levels. Scand J Med Sci Sports 11(6):347–354. doi:10.1034/j.1600-0838.2001.110606.x
28. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Kozaki K, Ako J, Sugimoto N, Yoshizumi M, Toba K, Ouchi Y (1998) The impairment of flow-mediated vasodilatation in obese men with visceral fat accumulation. Int J Obes Relat Metab Disord 22(5):477–484. doi:10.1038/sj.ijo.0800620

29. Hashizume K, Yamaji K, Kusaka Y, Kawahara K (2000) Effects of abstinence from cigarette smoking on the cardiorespiratory capacity. Med Sci Sports Exerc 32(2):386–391
30. Heffernan KS, Karas RH, Patvardhan EA, Kuvin JT (2010) Endothelium-dependent vasodilation is associated with exercise capacity in smokers and non-smokers. Vasc Med 15(2):119–125. doi:10.1177/1358863X09358750
31. Hollmann W, Prinz JP (1994) Zur Geschichte und klinischen Bedeutung der kardiopulmonalen Arbeitsuntersuchung unter besonderer Berücksichtigung der Spiroergometrie. Z Kardiol 83(4):247–257
32. HORWITZ LD, ATKINS JM, LESHIN SJ (1972) Role of the Frank-Starling Mechanism In Exercise. Circulation Research 31(6):868–875. doi:10.1161/01.RES.31.6.868
33. Jensen-Urstad K, Johansson J (2001) Gender difference in age-related changes in vascular function. J Intern Med 250(1):29–36. doi:10.1046/j.1365-2796.2001.00843.x
34. Jochmann N, Müller S, Kuhn C, Gericke C, Baumann G, Stangl K, Stangl V (2009) Chronic smoking prevents amelioration of endothelial function in the course of the menstrual cycle. Circ J 73(3):568–572
35. John U, Greiner B, Hensel E, Lüdemann J, Piek M, Sauer S, Adam C, Born G, Alte D, Greiser E, Haertel U, Hense HW, Haerting J, Willich S, Kessler C (2001) Study of Health In Pomerania (SHIP). A health examination survey in an east German region: objectives and design. Soz Praventivmed 46(3):186–194
36. Jones NL (1997) Clinical exercise testing, 4. Aufl. Saunders, Philadelphia
37. Kaikkonen KM, Korpelainen Ri, Tulppo MP, Kaikkonen HS, Vanhala ML, Kallio MA, Keinänen-Kiukaanniemi SM, Korpelainen JT (2014) Physical Activity and Aerobic Fitness Are Positively Associated with Heart Rate Variability in Obese Adults. Journal of Physical Activity and Health 11(8):1614–1621. doi:10.1123/jpah.2012-0405
38. Keren G (1997) Compensatory enlargement, remodeling, and restenosis. (Abstract). Adv Exp Med Biol 430:187–196
39. Kiechl S, Willeit J (1999) The natural course of atherosclerosis. Part II. Vascular remodeling. Bruneck Study Group. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 19(6):1491–1498
40. Kindermann W, Dickhuth H-H, Nieß A (2007) Sportkardiologie. Körperliche Aktivität bei Herzerkrankungen. Steinkopff Verlag Darmstadt, Darmstadt
41. Klinke R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S (Hrsg) (2010) Physiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
42. Kobayashi Y, Takeuchi T, Hosoi T, Loeppky JA (2004) Effects of habitual smoking on cardiorespiratory responses to sub-maximal exercise. J Physiol Anthropol Appl Human Sci 23(5):163–169
43. Koch DW, Newcomer SC, Proctor DN (2005) Blood flow to exercising limbs varies with age, gender, and training status. Can J Appl Physiol 30(5):554–575
44. Kraemer W, Gordon S, Fleck S, Marchitelli L, Mello R, Dziados J, Friedl K, Harman E, Maresh C, Fry A (1991) Endogenous Anabolic Hormonal and Growth Factor Responses to Heavy Resistance Exercise in Males and Females. Int J Sports Med 12(02):228–235. doi:10.1055/s-2007-1024673
45. Kroidl RF, Schwarz S, Lehnigk B, Fritsch J (Hrsg) (2015) Kursbuch Spiroergometrie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
46. Lanza GA, Spera FR, Villano A, Russo G, Di Franco A, Lamendola P, Crea F (2015) Effect of smoking on endothelium-independent vasodilatation. Atherosclerosis 240(2):330–332. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.041

47. Latza U, Stang A, Bergmann M, Kroke A, Sauer S, Holle R, Kamtsiuris P, Terschüren C, Hoffmann W (2004) Zum Problem der Response in epidemiologischen Studien in Deutschland (Teil I). Gesundheitswesen 66(5):326–336. doi:10.1055/s-2004-813093
48. Li X-P, Zhao S-P, Zhang X-Y, Liu L, Gao M, Zhou Q-C (2000) Protective effect of high density lipoprotein on endothelium-dependent vasodilatation. International Journal of Cardiology 73(3):231–236. doi:10.1016/S0167-5273(00)00221-7
49. Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC (2007) Biochemie und Pathobiochemie, 8. Aufl. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
50. Löllgen H, Erdmann E, Gitt AK (Hrsg) (2010) Ergometrie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
51. Lüllmann-Rauch R, Paulsen F (2012) Taschenlehrbuch Histologie, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York, N.Y.
52. Mezzani A, Corrà U, Giordano A, Cafagna M, Adriano EP, Giannuzzi P (2007) Unreliability of the %VO2 reserve versus %heart rate reserve relationship for aerobic effort relative intensity assessment in chronic heart failure patients on or off beta-blocking therapy. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 14(1):92–98. doi:10.1097/HJR.0b013e328011649b
53. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, Corrà U, Jegier A, Kouidi E, Mazic S, Meurin P, Piepoli M, Simon A, van Laethem C, Vanhees L (2009) Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients. A report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 16(3):249–267. doi:10.1097/HJR.0b013e32832914c8
54. Miura H, Wachtel RE, Liu Y, Loberiza FR, Saito T, Miura M, Gutterman DD (2001) Flow-Induced Dilation of Human Coronary Arterioles. Important Role of Ca2+-Activated K+ Channels. Circulation 103(15):1992–1998. doi:10.1161/01.CIR.103.15.1992
55. Moe IT, Hoven H, Hetland EV, Rognmo Ø, Slørdahl SA (2016) Endothelial function in highly endurance-trained and sedentary, healthy young women. Vasc Med 10(2):97–102. doi:10.1191/1358863x05vm592oa
56. Montero D, Padilla J, Diaz-Cañestro C, Muris DMJ, Pyke KE, Obert P, Walther G (2014) Flow-Mediated Dilation in Athletes. Medicine & Science in Sports & Exercise 46(11):2148–2158. doi:10.1249/MSS.0000000000000341
57. Myers J (2005) Applications of Cardiopulmonary Exercise Testing in the Management of Cardiovascular and Pulmonary Disease. Int J Sports Med 26:S49-S55. doi:10.1055/s-2004-830515
58. Myers J, Froelicher VF (1990) Optimizing the exercise test for pharmacological investigations. Circulation 82(5):1839–1846
59. Myers J, Arena R, Oliveira RB, Bensimhon D, Hsu L, Chase P, Guazzi M, Brubaker P, Moore B, Kitzman D, Peberdy MA (2009) The Lowest VE/VCO2 Ratio During Exercise as a Predictor of Outcomes in Patients With Heart Failure. Journal of Cardiac Failure 15(9):756–762. doi:10.1016/j.cardfail.2009.05.012
60. Myles WS, Toft RJ (1982) A cycle ergometer test of maximal aerobic power. Eur J Appl Physiol Occup Physiol 49(1):121–129
61. Nawrot TS, Staessen JA, Fagard RH, van Bortel LM, Struijker-Boudier HA (2005) Endothelial function and outdoor temperature. Eur J Epidemiol 20(5):407–410

62. Neumann G. (2000) Physiologische Grundlagen des Radsports. Basics physiology in cycling. Institut für Angewandte trainingswissenschaft Leipzig. Deutsche zeitschrift für Sportmedizin 5(51):S. 169–175
63. Palmieri EA, Palmieri V, Innelli P, Arezzi E, Ferrara LA, Celentano A, Fazio S (2005) Aerobic exercise performance correlates with post-ischemic flow-mediated dilation of the brachial artery in young healthy men. Eur J Appl Physiol 94(1-2):113–117. doi:10.1007/s00421-004-1285-0
64. Parker BA, Ridout SJ, Proctor DN (2006) Age and flow-mediated dilation. A comparison of dilatory responsiveness in the brachial and popliteal arteries. AJP: Heart and Circulatory Physiology 291(6):H3043-H3049. doi:10.1152/ajpheart.00190.2006
65. Patel AR, Kuvin JT, Sliney KA, Rand WM, Pandian NG, Karas RH (2005) Peripheral vascular endothelial function correlates with exercise capacity in women. Clin Cardiol 28(9):433–436
66. Poredoš P, Orehek M, Tratnik E (1999) Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction. In response reply to Dr. Milionis et al. Angiology:201–208
67. Puato M, Rattazzi M, Zanon M, Benetti E, Faggin E, Palatini P, Pauletto P (2014) Predictors of vascular remodelling in hypertensive subjects with well-controlled blood pressure levels. J Hum Hypertens 29(9):561–565. doi:10.1038/jhh.2014.121
68. Rassow J (2012) Biochemie. 67 Tabellen, 3. Aufl. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart
69. Rinder MR, Spina RJ, Ehsani AA (2000) Enhanced endothelium-dependent vasodilation in older endurance-trained men. Journal of Applied Physiology 88(2):761–766
70. Rognmo Ø, Bjørnstad TH, Kahrs C, Tjønna AE, Bye A, Haram PM, Stølen T, Slørdahl SA, Wisløff U (2008) Endothelial Function in Highly Endurance-Trained Men. Effects of Acute Exercise. Journal of Strength and Conditioning Research 22(2):535–542. doi:10.1519/JSC.0b013e31816354b1
71. Rowley NJ, Dawson EA, Birk GK, Cable NT, George K, Whyte G, Thijssen DHJ, Green DJ (2011) Exercise and arterial adaptation in humans. Uncoupling localized and systemic effects. Journal of Applied Physiology 110(5):1190–1195. doi:10.1152/japplphysiol.01371.2010
72. Shechter M, Matetzky S, Arad M, Feinberg MS, Freimark D (2009) Vascular endothelial function predicts mortality risk in patients with advanced ischaemic chronic heart failure†. European Journal of Heart Failure 11(6):588–593. doi:10.1093/eurjhf/hfp053
73. Siedlik JA, Harrison G, Brigman R, Graham ZA, Weir JP, Gallagher PM, Vardiman JP (2015) Methods comparison. Assessing agreement of physiological parameters obtained from exercise on two different cycle ergometers. Journal of Strength and Conditioning Research 29(4):1139–1145. doi:10.1097/JSC.0000000000000205
74. Thijssen DHJ, Dawson EA, Black MA, Hopman MTE, Cable NT, Green DJ (2008) Heterogeneity in conduit artery function in humans. Impact of arterial size. AJP: Heart and Circulatory Physiology 295(5):H1927-H1934. doi:10.1152/ajpheart.00405.2008
75. Toikka JO, Ahotupa M, Viikari JSA, Niinikoski H, Taskinen M-R, Irjala K, Hartiala JJ, Raitakari OT (1999) Constantly low HDL-cholesterol concentration relates to endothelial dysfunction and increased in vivo LDL-oxidation in healthy young men. Atherosclerosis 147(1):133–138. doi:10.1016/S0021-9150(99)00186-0
76. Trinity JD, Broxterman RM, Richardson RS (2016) Regulation of exercise blood flow. Role of free radicals. Free Radical Biology and Medicine 98:90–102. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.017
77. Ukkonen H, Burwash IG, Dafoe W, Kemp RA de, Haddad H, Yoshinaga K, Davies RA, Gannon EK, DaSilva JN, Beanlands RSB (2008) Is ventilatory efficiency (VE/VCO 2 slope) associated with right

ventricular oxidative metabolism in patients with congestive heart failure? European Journal of Heart Failure 10(11):1117–1122. doi:10.1016/j.ejheart.2008.08.010

78. Vallance P, Chan N (2001) Endothelial function and nitric oxide. Clinical relevance. Heart 85(3):342–350
79. Volzke H, Robinson DM, Spielhagen T, Nauck M, Obst A, Ewert R, Wolff B, Wallaschofski H, Felix SB, Dorr M (2008) Are serum thyrotropin levels within the reference range associated with endothelial function? European Heart Journal 30(2):217–224. doi:10.1093/eurheartj/ehn508
80. Volzke H, Alte D, Schmidt CO et al (2011) Cohort Profile. The Study of Health in Pomerania. International Journal of Epidemiology 40(2):294–307. doi:10.1093/ije/dyp394
81. Völzke H (2012) Study of Health in Pomerania (SHIP). Bundesgesundheitsbl. 55(6-7):790–794. doi:10.1007/s00103-012-1483-6
82. Wagner L, Laczy B, Tamaskó M, Mazák I, Markó L, Molnár GA, Wagner Z, Mohás M, Cseh J, Fekete A, Wittmann I (2009) Cigarette Smoke-Induced Alterations in Endothelial Nitric Oxide Synthase Phosphorylation. Role of Protein Kinase C. Endothelium 14(4-5):245–255. doi:10.1080/10623320701606707
83. Walters JF, Hampton SM, Deanfield JE, Donald AE, Skene DJ, Ferns GAA (2006) Circadian variation in endothelial function is attenuated in postmenopausal women. Maturitas 54(3):294–303. doi:10.1016/j.maturitas.2005.12.005
84. Wasserman K (2012) Principles of exercise testing and interpretation. Including pathophysiology and clinical applications, 5. Aufl. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia Pa. u.a.
85. WELSCH MA, DOBROSIELSKI DA, ARCE-ESQUIVEL AA, WOOD RH, RAVUSSIN E, ROWLEY C, JAZWINSKI SM (2008) The Association between Flow-Mediated Dilation and Physical Function in Older Men. Medicine & Science in Sports & Exercise 40(7):1237–1243. doi:10.1249/MSS.0b013e31816c5552

Danksagungen

Eine wissenschaftliche Arbeit zu erstellen ist nie nur das Werk eines einzelnen. Es bedarf vieler Helfer und Förderer, die ein solches Projekt überhaupt erst ermöglichen. Daher gilt mein besonderer Dank Professor Dr. med. Marcus Dörr, welcher mir als Doktorvater immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Daneben möchte ich mich bei Anne Obst für ihre große Unterstützung bei der Statistik bedanken. Ebenfalls Dank geht an alle Mitarbeiter des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung in Greifswald, meine Freunde sowie meine Eltern, durch deren Unterstützung das Studium überhaupt erst möglich wurde.